MONOGRAPHIE DE PRODUIT

[Pr]CAMPTOSAR[MD]

chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pour injection

20 mg/mL

Norme reconnue

Agent antinéoplasique

Classification thérapeutique (ATC) : L01XX19

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date de révision : 19 septembre 2012

N[o] de contrôle : 156369

Table des matières

CAMPTOSAR

chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Intraveineuse	Solution dosée à 20 mg/mL	Sorbitol. *Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients*.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

CAMPTOSAR (chlorhydrate trihydraté d'irinotécan) est indiqué en association avec d'autres agents pour le traitement de première intention du cancer métastatique du côlon ou du rectum.

CAMPTOSAR est également indiqué en monothérapie en présence d'un cancer métastatique du côlon ou du rectum qui a récidivé ou a évolué après un traitement à base de 5-fluorouracile.

CAMPTOSAR (chlorhydrate trihydraté d'irinotécan) ne doit être administré que sous la surveillance d'un médecin connaissant bien l'emploi des agents de chimiothérapie anticancéreuse. Le traitement approprié des complications n'est possible qu'à condition d'avoir obtenu un diagnostic adéquat et d'avoir facilement accès à un établissement de soins équipé pour faire face à ce genre de situation.

Personnes âgées : Des données issues d'études cliniques et pharmacocinétiques semblent indiquer que les patients âgés de 65 ans ou plus doivent être suivis de près en raison d'un risque accru de diarrhée tardive dans cette population. En fonction du schéma posologique sélectionné, il se peut qu'il faille suivre des recommandations posologiques particulières pour ce groupe d'âge (*voir les rubriques* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Personnes âgées**, **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** *et* **ESSAIS CLINIQUES**).

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de CAMPTOSAR chez l'enfant n'ont pas été établies (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

CONTRE-INDICATIONS

CAMPTOSAR (chlorhydrate trihydraté d'irinotécan) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant (*voir la rubrique* **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients).

L'administration concomitante de CAMPTOSAR et d'antifongiques azolés (kétoconazole, fluconazole, itraconazole), des inhibiteurs connus de la CYP3A4, est contre-indiquée puisqu'elle pourrait entraîner une exposition relative accrue au métabolite actif SN-38 et ainsi augmenter la toxicité de l'irinotécan.

Chez les patients recevant CAMPTOSAR et du kétoconazole en concomitance, l'exposition au SN-38 a augmenté d'environ 110 %. Les patients doivent cesser de prendre du kétoconazole au moins 1 semaine avant d'amorcer le traitement par l'irinotécan. En ce qui concerne les éventuelles interactions médicamenteuses avec d'autres inhibiteurs ou inducteurs de la CYP3A4, consulter la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

CAMPTOSAR ne doit pas être administré à des patients présentant une intolérance héréditaire au fructose, car ce produit contient du sorbitol.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- CAMPTOSAR (chlorhydrate trihydraté d'irinotécan) ne doit être administré que sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'emploi des antinéoplasiques.
- CAMPTOSAR peut provoquer des diarrhées graves, précoces ou tardives, entraînant une déshydratation et un déséquilibre électrolytique (*voir les rubriques* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** *et* **EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables du médicament**).
- CAMPTOSAR peut provoquer une typhlite, des colites ulcéreuse et ischémique, un iléus et des perforations intestinales (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** *et* **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).
- CAMPTOSAR peut provoquer une aplasie médullaire grave s'associant à une neutropénie de grade 3 ou 4 (*voir les rubriques* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** *et* **EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables du médicament**).

Généralités

Patients exposés à un risque particulier

Les médecins doivent surveiller avec une extrême vigilance les effets de CAMPTOSAR chez les patients dont l'état fonctionnel est très altéré. CAMPTOSAR ne doit pas être administré à des patients ayant un indice fonctionnel de 3 ou de 4. Dans le cadre des essais cliniques visant à comparer CAMPTOSAR/5-FU/LV au 5-FU/LV, on a observé des fréquences plus élevées d'hospitalisation, de neutropénie fébrile, d'accidents thromboemboliques, d'abandon du traitement dès le premier cycle et de mort prématurée chez les patients traités dont l'indice fonctionnel initial était de 2 que chez ceux dont l'indice fonctionnel initial était de 0 ou de 1. Une surveillance étroite est recommandée chez les patients qui ont déjà reçu une radiothérapie pelvienne/abdominale de même que chez les personnes âgées, car leur tolérance aux effets toxiques du médicament pourrait être réduite. L'utilisation de CAMPTOSAR n'a pas été établie chez les patients présentant une atteinte hépatique grave (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Fonction hépatique**). Il existe des interactions médicamenteuses connues et soupçonnées (*voir les rubriques* **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses** *ci-dessous et* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Interactions médicamenteuses

Inhibiteurs de la CYP3A4

- L'administration concomitante de CAMPTOSAR et d'antifongiques azolés (kétoconazole, fluconazole, itraconazole) est contre-indiquée (*voir la rubrique* **CONTRE-INDICATIONS**).
- L'administration concomitante de CAMPTOSAR et d'autres inhibiteurs de la CYP3A4 (tels que la cimétidine, les antibiotiques de la classe des fluoroquinolones [ciprofloxacine et norfloxacine chez les patients dont la fonction rénale est altérée] ou de la classe des macrolides [azithromycine, clarithromycine, érythromycine], le sulfate d'atazanavir, le jus de pamplemousse et les bloqueurs des canaux calciques qui inhibent la CYP3A4 [vérapamil, diltiazem, nifédipine]) pourrait entraîner une exposition relative accrue au métabolite actif SN-38 et, par conséquent, augmenter la toxicité de l'irinotécan (*voir les rubriques* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** *et* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

La dose initiale appropriée de CAMPTOSAR n'a pas été déterminée dans les cas où il est administré en concomitance avec des inhibiteurs de la CYP3A4.

Inducteurs de la CYP3A4

- L'administration concomitante de CAMPTOSAR et d'inducteurs de la CYP3A4 (tels que le millepertuis, la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine, les glucocorticostéroïdes et la rifampine) entraîne une réduction de la concentration plasmatique du métabolite actif SN-38, ce qui pourrait causer une baisse d'efficacité (*voir la rubrique* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La dose initiale appropriée de CAMPTOSAR n'a pas été déterminée dans les cas où il est administré en concomitance avec des inducteurs de la CYP3A4.

Radiothérapie
L'administration concomitante de CAMPTOSAR avec la radiothérapie n'est pas recommandée.

Extravasation
CAMPTOSAR s'administre en perfusion intraveineuse. Il faut veiller à éviter l'extravasation du produit. Il faut surveiller le point de perfusion afin de détecter tout signe d'inflammation ou d'autres effets indésirables. En cas d'extravasation, il est recommandé de rincer le point de perfusion à l'eau stérile et/ou d'appliquer de la glace sur la zone affectée.

Carcinogenèse et mutagenèse

Aucune étude n'a été menée sur la carcinogénicité. Chez des rates ayant reçu de l'irinotécan à raison de 2 mg/kg ou de 25 mg/kg par voie i.v., 1 fois par semaine, pendant 13 semaines, et soumises à une période de récupération de 91 semaines, la variation de l'incidence de cas combinés de polypes du stroma de l'endomètre des cornes utérines et de sarcomes du stroma endométrial en fonction de la dose a révélé une tendance nettement linéaire. L'irinotécan et le SN-38 n'ont pas été mutagènes lors des épreuves in vitro sur des bactéries (test d'Ames). L'irinotécan s'est révélé clastogène tant in vitro (aberrations chromosomiques dans des cellules d'ovaire de hamster chinois) qu'in vivo (test du micronoyau chez la souris) (*voir la rubrique* **TOXICOLOGIE**). Par conséquent, il se peut que l'irinotécan cause des lésions chromosomiques dans les spermatozoïdes humains; c'est pourquoi les hommes traités par CAMPTOSAR doivent adopter une méthode contraceptive efficace sur les conseils de leur médecin.

Système cardiovasculaire

Pris dans leur ensemble, les accidents thromboemboliques (dont l'angine de poitrine, la thrombose artérielle, l'infarctus cérébral, l'accident vasculaire cérébral, la thrombophlébite profonde, l'embole dans un membre inférieur, l'arrêt cardiaque, l'infarctus du myocarde, l'ischémie myocardique, les angiopathies périphériques, l'embolie pulmonaire, la mort subite, la thrombophlébite, la thrombose et les troubles vasculaires) ont souvent été observés chez les patients traités par CAMPTOSAR. La cause précise de ces manifestations n'a pas pu être établie. *Voir la rubrique* **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques.**

Des accidents ischémiques myocardiques ont rarement été observés chez des patients traités par CAMPTOSAR. Dans certains cas, on n'a pas pu exclure un lien de causalité avec l'administration de CAMPTOSAR. *Voir la rubrique* **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit.**

Système endocrinien/métabolisme

Des cas d'hyperglycémie ont été rapportés chez des patients traités par CAMPTOSAR. Ces cas ont généralement été observés chez des patients diabétiques ou ayant montré des signes d'intolérance au glucose avant l'administration de CAMPTOSAR (*voir la rubrique* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, <u>Interactions médicament-médicament, Dexaméthasone</u>**).

<u>Appareil digestif</u>

Diarrhée

CAMPTOSAR peut provoquer une diarrhée précoce (survenant pendant ou peu après la perfusion de CAMPTOSAR) ou tardive (survenant généralement plus de 24 heures après l'administration de CAMPTOSAR) qui semble due à différents mécanismes.

La diarrhée précoce est d'origine cholinergique. Elle est généralement passagère et n'est que très rarement grave. Elle peut s'accompagner de symptômes de rhinite, de ptyalisme, de myosis, de larmoiements, de transpiration profuse, de bouffées vasomotrices et d'hyperpéristaltisme intestinal qui peut causer des crampes abdominales. La diarrhée précoce peut être soulagée par l'administration d'atropine. L'administration prophylactique ou thérapeutique d'une dose de 0,25 à 1,0 mg d'atropine, par voie intraveineuse ou sous-cutanée, doit être envisagée (à moins qu'elle ne soit contre-indiquée) (*voir la rubrique* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

La diarrhée tardive peut être de longue durée. Elle peut entraîner une déshydratation, un déséquilibre électrolytique ou une infection, et peut mettre la vie du patient en danger. On ne connaît pas la physiopathologie de la diarrhée tardive. La diarrhée tardive, tous grades confondus, est survenue chez 80 % des patients. **La diarrhée tardive doit être traitée rapidement par du lopéramide**. Les patients atteints de diarrhée doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et d'une rééquilibration hydro-électrolytique en cas de déshydratation. Les patients doivent suivre une antibiothérapie (*voir la rubrique* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**) en cas d'occlusion intestinale, de fièvre ou de neutropénie grave. Après la première séance de traitement, la séance suivante ne doit pas commencer tant que le transit intestinal du patient n'est pas redevenu ce qu'il était avant le traitement sans prise d'un antidiarrhéique pendant au moins 24 heures. En cas de diarrhée tardive grave du point de vue clinique (grade $\geq$ 2), il faut réduire les doses de CAMPTOSAR administrées par la suite (*voir la rubrique* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).**

> **Traitement de la diarrhée tardive :** Au début de la chimiothérapie, il convient de remettre au patient une quantité suffisante de lopéramide et de bien lui en expliquer le mode d'emploi. Il est recommandé de prendre le lopéramide par voie orale sans tarder afin de maîtriser et de traiter la diarrhée, et d'utiliser une dose supérieure à la dose usuelle. On ne conseille pas de prétraitement par le lopéramide avant l'apparition de la diarrhée tardive. Dès le premier épisode de diarrhée tardive (c'est-à-dire des selles mal moulées ou plus fréquentes), le patient doit prendre 4 mg de lopéramide, puis 2 mg toutes les 2 heures jusqu'à ce que la diarrhée ait disparu depuis au moins 12 heures. Pendant la nuit, le patient peut prendre 4 mg de lopéramide toutes les 4 heures. L'emploi du

lopéramide à de telles doses pendant plus de 48 heures consécutives est déconseillé à cause du risque d'iléus paralytique.

Maladie inflammatoire de l'intestin et/ou occlusion intestinale
On a observé des cas de colite compliquée d'ulcération, de saignements, d'occlusion intestinale et d'infection. Des cas d'occlusion intestinale non précédée de colite sont également survenus. Le patient atteint d'une occlusion intestinale doit rapidement recevoir des antibiotiques dans le cadre des soins de soutien (*voir la rubrique* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**) et ne doit pas être traité par l'irinotécan tant que cette occlusion n'est pas résolue.

Nausées et vomissements
CAMPTOSAR a des effets émétiques (*voir la rubrique* **EFFETS INDÉSIRABLES**). L'administration d'un antiémétique est recommandée avant le début du traitement par CAMPTOSAR. Durant les études cliniques portant sur le schéma d'administration hebdomadaire, cette démarche comportait le plus souvent l'administration de 10 mg de dexaméthasone en association avec un autre antiémétique. Les agents antiémétiques doivent être administrés le jour du traitement, au moins 30 minutes avant l'administration de CAMPTOSAR. Le médecin doit également considérer de prescrire un traitement antiémétique que le patient pourra prendre au besoin par la suite.

Appareil circulatoire

CAMPTOSAR est une cause fréquente de neutropénie, de leucopénie et d'anémie, des affections toutes potentiellement graves, et ne doit donc pas être administré à des patients souffrant d'insuffisance médullaire grave. Le traitement par CAMPTOSAR doit être temporairement interrompu en cas de neutropénie fébrile ou si le nombre de polynucléaires neutrophiles chute au-dessous de $1,5 \times 10^9$/L. Lorsque le nombre de polynucléaires neutrophiles remonte à plus de $1,5 \times 10^9$/L, il faut réduire les doses subséquentes de CAMPTOSAR suivant le degré de neutropénie observé (*voir la rubrique* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**). Des cas de neutropénie profonde entraînant la mort par septicémie ont été rapportés chez des patients traités par CAMPTOSAR. Les complications neutropéniques doivent être traitées rapidement au moyen d'une antibiothérapie (*voir la rubrique* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). L'administration systématique d'un facteur de croissance hématopoïétique n'est pas nécessaire; toutefois, le médecin doit considérer l'utilisation de tels facteurs en présence de neutropénie notable sur le plan clinique (de grade 2 ou plus).

Au cours d'une étude, un risque accru de neutropénie a été observé chez des patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28, qui ont reçu un traitement par un seul agent, CAMPTOSAR, à une dose de 350 mg/m^2[(10)]. Chez les personnes porteuses de certains polymorphismes du gène codant pour l'UGT1A1 (p. ex., génotype UGT1A1*28/*28), l'activité d'UGT1A1 est réduite, ce qui augmente la concentration de SN-38, métabolite actif de l'irinotécan (*voir la rubrique* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **Pharmacocinétique**).

Le risque de neutropénie de grade 4 a été plus faible chez les patients porteurs de l'allèle UGT1A1*28 traités par une association thérapeutique comprenant des doses de CAMPTOSAR

se situant entre 100 et 180 mg/m^2 et du 5-FU/LV que celui noté lors d'études menées sur l'administration de CAMPTOSAR seul à des doses de 300 à 350 mg/m^2 (*voir la rubrique* **EFFETS INDÉSIRABLES, Troubles sanguins**).

Pour tous les patients, il faut envisager de modifier la dose selon la tolérance du patient au traitement (*voir la rubrique* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Des cas d'élévation des taux sériques de bilirubine et d'enzymes hépatiques ont été signalés dans le cadre des essais cliniques et après la commercialisation du produit (*voir la rubrique* **EFFETS INDÉSIRABLES**).

L'utilisation de CAMPTOSAR en présence d'insuffisance hépatique notable n'est pas établie. CAMPTOSAR n'a pas été administré si la bilirubinémie était supérieure à 35 µmol/L, si le taux des transaminases était plus de 3 fois plus élevé que la limite supérieure normale en l'absence de métastases hépatiques ou plus de 5 fois cette limite en présence de métastases hépatiques (*voir la rubrique* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Lors d'études cliniques comportant une administration hebdomadaire, le risque de manifestation d'effets toxiques sanguins de grade 3 ou 4 au premier cycle, comme la neutropénie, a été plus élevé chez les patients dont la bilirubinémie totale de départ était légèrement élevée (de 17 à 35 µmol/L) que chez ceux dont la bilirubinémie était inférieure à 17 µmol/L. En outre, en présence d'une anomalie de la glucuronoconjugaison de la bilirubine (comme dans les cas de cholémie familiale), le risque de dépression médullaire peut être plus grand pendant le traitement par CAMPTOSAR. On n'a observé aucun lien entre l'élévation de la bilirubinémie initiale et l'augmentation du risque de diarrhée tardive au cours des études comportant une administration hebdomadaire (*voir la rubrique* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Système immunitaire

On a signalé des réactions d'hypersensibilité, dont des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes graves (*voir la rubrique* **EFFETS INDÉSIRABLES**).

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués à des patients devenus immunodéficients par suite de l'administration d'agents chimiothérapeutiques, y compris l'irinotécan, peut occasionner des infections graves, parfois mortelles. Il faut éviter d'administrer des vaccins vivants aux patients qui reçoivent de l'irinotécan. On peut administrer des vaccins tués ou inactivés, mais la réponse à de tels vaccins risque d'être diminuée.

Système nerveux

Troubles de la parole

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a signalé des cas de troubles de la parole (dysarthrie, bégaiement, changement de la voix, troubles d'élocution, difficulté à parler) chez des

patients traités par l'irinotécan. Dans certains cas, le trouble de la parole était associé à d'autres symptômes, comme un engourdissement ou des picotements dans la langue ou la bouche, ou encore à des symptômes attribués au syndrome cholinergique, à une réaction d'hypersensibilité (allergie), à des manifestations vasculaires cérébrales ou à un néoplasme intracrânien. Dans d'autres cas, cependant, le trouble de la parole est survenu en l'absence d'autres symptômes et s'est manifesté de nouveau lors de perfusions subséquentes d'irinotécan. De façon générale, les troubles de la parole sont apparus pendant ou peu après la perfusion d'irinotécan et se sont résorbés spontanément dans les minutes ou les heures qui ont suivi l'arrêt de la perfusion. La cause des troubles de la parole signalés chez les patients traités par l'irinotécan n'a pas été établie.

Effets sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines

Il faut avertir les patients que l'administration d'irinotécan peut provoquer de la fatigue, des étourdissements et des troubles de la vue, et les prévenir de ne pas conduire ni de faire fonctionner de machines s'ils éprouvent l'un ou l'autre de ces symptômes.

Fonction rénale

On a observé des élévations de la créatininémie ou du taux d'azote uréique du sang chez des patients qui recevaient CAMPTOSAR. De rares cas d'altération de la fonction rénale et d'insuffisance rénale aiguë ont été observés. En général, il s'agissait de complications d'une infection ou des conséquences d'une déshydratation imputable aux nausées, aux vomissements ou à la diarrhée, qui constituent des effets indésirables fréquents et parfois intenses du traitement. De rares cas de dysfonctionnement rénal lié au syndrome de lyse tumorale ont également été rapportés.

L'influence de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques de CAMPTOSAR n'a pas été évaluée.

Appareil respiratoire

Les cas de pneumopathie interstitielle se manifestant par des infiltrats pulmonaires sont rares au cours d'un traitement par CAMPTOSAR (*voir la rubrique* **EFFETS INDÉSIRABLES**). La pneumopathie interstitielle peut être mortelle. Les facteurs de risque ayant un lien possible avec l'apparition d'une pneumopathie interstitielle sont notamment une affection pulmonaire préexistante, l'emploi de médicaments pneumotoxiques, la radiothérapie et les facteurs de croissance hématopoïétique. Il faut exercer une surveillance étroite chez les patients présentant des facteurs de risque afin de déceler tout symptôme respiratoire éventuel avant et pendant le traitement par l'irinotécan.

Populations particulières

Femmes enceintes

CAMPTOSAR s'est révélé embryotoxique chez la rate et la lapine à la dose de 6 mg/kg/jour. Il est tératogène chez la rate à des doses supérieures à 1,2 mg/kg/jour et chez la lapine à la dose de 6 mg/kg/jour. Les altérations fœtales liées à l'exposition au médicament comprenaient des anomalies externes et viscérales, et des altérations et des anomalies du squelette. CAMPTOSAR peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte. Si la patiente utilise le médicament pendant la grossesse ou si elle tombe enceinte pendant le traitement, elle doit être informée des risques auxquels le fœtus est exposé. Il faut conseiller aux femmes aptes à concevoir d'éviter toute grossesse pendant qu'elles sont traitées par CAMPTOSAR.

Femmes qui allaitent

Chez la rate, on a détecté de la radioactivité dans le lait maternel dans les 5 minutes suivant l'administration par voie i.v. d'irinotécan radiomarqué. La radioactivité était 65 fois plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma 4 heures après l'administration (*voir la rubrique* **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique**). On ignore si l'irinotécan est excrété dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et qu'il existe un risque d'effets indésirables graves pour le nourrisson, il est conseillé d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par CAMPTOSAR.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de CAMPTOSAR chez l'enfant n'ont pas été établies.

Personnes âgées

Les patients âgés de plus de 65 ans doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en raison du risque accru de diarrhée tardive dans cette population (*voir les rubriques* **ESSAIS CLINIQUES** *et* **EFFETS INDÉSIRABLES**). Chez les patients âgés de 70 ans ou plus traités selon un schéma d'administration toutes les 3 semaines, la dose initiale de CAMPTOSAR doit être de 300 mg/m^2 (*voir la rubrique* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

On recommande d'effectuer une surveillance étroite du nombre de globules blancs en réalisant une formule leucocytaire, le dosage de l'hémoglobine et la numération des plaquettes avant l'administration de chaque dose de CAMPTOSAR. La fonction hépatique doit être vérifiée avant le début du traitement puis tous les mois par la suite, ou plus fréquemment si cela est indiqué d'un point de vue clinique (*voir la rubrique* **EFFETS INDÉSIRABLES**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Troubles digestifs
Les nausées, les vomissements et la diarrhée sont des effets indésirables fréquents après le traitement par CAMPTOSAR (chlorhydrate trihydraté d'irinotécan) qui peuvent être intenses. Les nausées et les vomissements surviennent habituellement pendant ou peu après la perfusion de CAMPTOSAR. Durant les études cliniques portant sur le schéma d'administration toutes les 3 semaines, l'intervalle médian d'apparition de la diarrhée tardive était de 5 jours après la perfusion de CAMPTOSAR. Pendant les études qui portaient sur le schéma posologique hebdomadaire, cet intervalle était de 11 jours après l'administration de CAMPTOSAR. La diarrhée tardive, tous grades confondus, est survenue chez environ 80 % des patients. Chez les patients qui recevaient la dose hebdomadaire de 125 mg/m^2, la durée médiane de la diarrhée tardive, tous grades confondus, a été de 3 jours, et de 7 jours pour les cas de grade 3 ou 4.

Selon les résultats d'une analyse rétrospective, la fréquence en fonction de l'âge des cas de diarrhée tardive de grade 3 ou 4 s'est révélée significativement plus élevée chez les patients de 65 ans ou plus que chez les moins de 65 ans[23]. Cependant, les résultats d'une étude prospective[16] portant sur le traitement de patients atteints d'un cancer colorectal métastatique réfractaire à une chimiothérapie à base de 5-FU qui ont reçu CAMPTOSAR en traitement cyclique à raison de 125 mg/m^2 par semaine (4 semaines de traitement suivies de 2 semaines de repos) n'ont pas révélé de différence statistiquement significative des taux de diarrhée tardive de grade 3 ou 4 survenant durant le traitement entre les patients de 65 ans ou plus et ceux de moins de 65 ans. Soulignons cependant une hausse statistiquement significative de l'incidence des cas de diarrhée précoce de grade 3 ou 4 durant le traitement chez les patients de 65 ans ou plus comparativement à ceux de moins de 65 ans. En outre, pour que le traitement soit tolérable chez les patients de 65 ans ou plus, il a fallu leur administrer une dose plus faible qu'aux patients de moins de 65 ans (dose hebdomadaire médiane 10 % plus faible). Au cours des essais cliniques préliminaires effectués au Japon, on a recueilli des données selon lesquelles les patients atteints d'ascite ou d'épanchement pleural considérable étaient exposés à un plus grand risque de neutropénie ou de diarrhée.

Troubles sanguins
Les effets sanguins indésirables caractéristiques de CAMPTOSAR comprenaient la neutropénie, la leucopénie (notamment la lymphocytopénie) et l'anémie. La thrombopénie grave est rare. Pendant les essais portant sur l'administration hebdomadaire, la fréquence de neutropénie de grade 3 ou 4 était significativement plus élevée chez les patients ayant subi précédemment une radiothérapie pelvienne ou abdominale. Durant les études portant sur le schéma posologique hebdomadaire, une neutropénie fébrile (neutropénie de grade 4 et fièvre de grade 2 ou plus, selon le NCI) est survenue chez 3,0 % des patients. Seulement 5,6 % des patients ont reçu du G-CSF pour traiter la neutropénie. Une anémie de grade 3 ou 4 a été observée chez 6,9 % des patients. Des transfusions sanguines ont été effectuées chez 9,9 % des patients. On n'a observé aucune différence significative liée à l'âge ou au sexe des sujets en ce qui a trait à la fréquence de neutropénie de grades 3 et 4 (*voir les rubriques* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE** *et* **MODE D'ADMINISTRATION, Emploi de CAMPTOSAR en**

association/en monothérapie : schémas posologiques). Au cours des essais cliniques préliminaires effectués au Japon, on a recueilli des données selon lesquelles les patients atteints d'ascite ou d'épanchement pleural considérable étaient exposés à un plus grand risque de neutropénie ou de diarrhée.

Chez les personnes présentant certains polymorphismes de l'UGT1A1, comme UGT1A1*28, l'activité de cette enzyme pourrait être réduite. Environ 10 % de la population nord-américaine est homozygote pour l'allèle UGT1A1*28 (aussi appelé génotype UGT1A1 7/7).

Au cours d'une étude comportant un seul volet menée chez 66 patients ayant une tumeur solide ou des lymphomes qui ont reçu CAMPTOSAR en monothérapie à une dose de 350 mg/m^2, une fois toutes les 3 semaines, 3 patients sur 6 présentant le génotype UGT1A1*28/*28 ont subi une neutropénie de grade 4, par comparaison à 3 patients sur 24 porteurs du génotype UGT1A1*1/*28, et à 0 patient sur 29 présentant le génotype UGT1A1*1/*1[(10)] (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Le tableau ci-après montre la fréquence de neutropénie de grade 4 observée au cours d'une étude visant à comparer l'administration de l'association CAMPTOSAR (100-125 mg/m^2)/5-FU/LV en bolus (schéma IFL), à l'association oxaliplatine (85 mg/m^2)/5-FU/LV en perfusion (schéma FOLFOX4) et à l'association oxaliplatine (85 mg/m^2)/CAMPTOSAR (200 mg/m^2; schéma IROX)[(6,17)].

Taux de neutropénie de grade 4 pour le génotype UGT1A1*28, par traitement

Génotype UGT1A1	**IFL[a]** **n = 109**	**FOLFOX4[b]** **n = 285**	**IROX[c]** **n = 103**
6/6	6,8 % (3/44)	19,4 % (26/134)	9,6 % (5/52)
6/7	11,1 % (6/54)	22,2 % (28/126)	15,0 % (6/40)
7/7	18,2 % (2/11)	36,0 % (9/25)	54,5 % (6/11)

a IFL : irinotécan à 100-125 mg/m^2, puis leucovorine à 20 mg/m^2 et 5-FU à 400 mg/m^2 administré en bolus les jours 1, 8, 15 et 22, suivi par une période sans traitement de 2 semaines (cycles de 6 semaines).
b FOLFOX4 : oxaliplatine à 85 mg/m^2 le jour 1, leucovorine à 200 mg/m^2 les jours 1 et 2 et 5-FU à 400 mg/m^2 administré en bolus, suivi de 600 mg/m^2 administré en perfusion pendant 22 h les jours 1 et 2 (cycles de 2 semaines).
c IROX : oxaliplatine à 85 mg/m^2, puis irinotécan à 200 mg/m^2 administré le jour 1 (cycles de 3 semaines).

Au cours d'une étude portant sur le rôle du polymorphisme UGT1A1*28 dans l'apparition d'une toxicité chez les patients traités par CAMPTOSAR et le 5-FU/LV en perfusion à des doses de 180 mg/m^2, 1 patient sur 22 présentant le génotype UGT1A1*28/*28 a subi une neutropénie de grade 4, par comparaison à 6 patients sur 114 ayant le génotype UGT1A1*1/*28 et à 2 patients sur 114 porteurs du génotype UGT1A1*1/*1[(26)].

Troubles touchant l'organisme entier

L'asthénie, la fièvre et les douleurs abdominales représentent en règle générale les effets les plus fréquents de ce type.

Symptômes cholinergiques

Les patients peuvent présenter des symptômes cholinergiques tels que la rhinite, le ptyalisme, le myosis, les larmoiements, la transpiration profuse, les bouffées vasomotrices et

l'hyperpéristaltisme intestinal pouvant provoquer des crampes abdominales et une diarrhée d'apparition précoce. Si ces symptômes surviennent, ils se manifestent pendant ou peu après la perfusion du médicament. Ils sembleraient associés à l'activité anticholinestérase de la molécule mère, et leur survenue est plus probable à mesure que la dose d'irinotécan augmente. Ces symptômes apparaissent le plus souvent au moment où l'irinotécan atteint sa concentration sérique maximale durant l'administration parentérale.

Troubles hépatiques
Durant les études cliniques portant sur le schéma d'administration hebdomadaire, des anomalies des taux des enzymes hépatiques de grade 3 ou 4 ont été notées chez moins de 10 % des patients. Ces effets sont survenus habituellement chez les patients porteurs de métastases hépatiques diagnostiquées.

Troubles cutanés
Des cas d'alopécie ont été rapportés au cours du traitement par CAMPTOSAR. On a également signalé des éruptions cutanées, mais elles n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

Troubles respiratoires
Les effets respiratoires graves sont rares. Des effets précoces, comme la dyspnée, ont été signalés (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Durant les études cliniques portant sur le schéma d'administration hebdomadaire, plus de la moitié des patients souffrant de dyspnée avaient des métastases pulmonaires. On ignore quel est précisément le rôle des métastases pulmonaires ou d'autres affections pulmonaires préexistantes dans la dyspnée.

Les cas de maladie interstitielle pouvant mettre la vie du patient en danger, se manifestant par une dyspnée, de la fièvre et des infiltrats pulmonaires (altérations réticulo-nodulaires visibles à la radiographie thoracique), sont rares au cours d'un traitement par CAMPTOSAR. Ces effets ont généralement été observés pendant les études menées au Japon, et il a été difficile d'évaluer dans quelle mesure CAMPTOSAR y a contribué, car les patients étaient également porteurs de tumeurs pulmonaires et certains avaient une pneumopathie non cancéreuse préexistante.

Troubles du système nerveux
Des cas d'insomnie et d'étourdissements peuvent se produire, mais on ne considère généralement pas que ces effets sont directement liés à l'administration de CAMPTOSAR. Il se peut que dans certains cas les étourdissements constituent un symptôme d'hypotension orthostatique chez les patients en état de déshydratation (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Troubles cardiovasculaires
Une vasodilatation (bouffées vasomotrices) peut se produire pendant l'administration de CAMPTOSAR. Des cas de bradycardie peuvent également se manifester; ces cas n'ont nécessité aucune intervention au cours des études cliniques. Ces effets indésirables ont été attribués au syndrome cholinergique qu'on observe parfois pendant ou peu après la perfusion de CAMPTOSAR. Pris dans leur ensemble, les accidents thromboemboliques ont été fréquents chez les patients traités par CAMPTOSAR (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire**). La cause précise de ces manifestations n'a pas pu être établie.

Hypersensibilité
On a signalé des réactions d'hypersensibilité, dont des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes graves (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Traitement par l'association irinotécan/5-FU/LV
Au total, 955 patients atteints d'un cancer métastatique du côlon ou du rectum ont suivi divers schémas thérapeutiques comportant l'emploi de l'association CAMPTOSAR/5-FU/LV, du 5-FU/LV ou de CAMPTOSAR en monothérapie. Lors des 2 études de phase III, 370 patients ont reçu l'association CAMPTOSAR/5-FU/LV, 362 ont reçu le 5-FU/LV, et 223 ont reçu CAMPTOSAR en monothérapie (*voir le* tableau 5 *à la section* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** *pour connaître les schémas posologiques des traitements d'association recommandés*).

Lors de l'étude 1, 49 (7,3 %) patients sont morts dans les 30 jours suivant le dernier traitement prévu au protocole : 21 (9,3 %) de ces patients avaient reçu l'association CAMPTOSAR/5-FU/LV, 15 (6,8 %) avaient reçu le 5-FU/LV, et 13 (5,8 %) CAMPTOSAR seul. Un certain nombre de cas de mortalité étaient potentiellement liés au traitement, notamment chez 2 (0,9 %) patients ayant reçu l'association CAMPTOSAR/5-FU/LV (2 cas de neutropénie fébrile ou de septicémie), 3 (1,4 %) patients ayant reçu le 5-FU/LV (1 cas de neutropénie fébrile ou de septicémie, 1 cas d'hémorragie du SNC sur fond de thrombopénie, 1 cas de cause inconnue) et 2 (0,9 %) patients ayant reçu CAMPTOSAR en monothérapie (2 cas de neutropénie fébrile). On a fait état de la mort, toutes causes confondues et dans les 60 jours suivant le premier traitement prévu au protocole, de 15 (6,7 %) patients qui avaient reçu l'association CAMPTOSAR/5-FU/LV, de 16 (7,3 %) patients ayant reçu le 5-FU/LV et de 15 (6,7 %) patients traités par CAMPTOSAR seul. Le traitement a été abandonné en raison des effets indésirables par 17 (7,6 %) patients traités par l'association CAMPTOSAR/5-FU/LV, 14 (6,4 %) patients traités par le 5-FU/LV et 26 (11,7 %) patients traités par CAMPTOSAR en monothérapie.

Durant l'étude 1, les données relatives à l'hospitalisation comprenaient l'hospitalisation en raison d'effets indésirables reliés à la chimiothérapie ainsi qu'en raison de complications dues au cancer ou à des maladies intercurrentes. Des 225 patients ayant reçu CAMPTOSAR/5-FU/LV, 113 (50,2 %) ont été hospitalisés, dont 68 (30,2 %) 1 fois, 28 (12,4 %) 2 fois et les 17 autres (7,6 %), plus de 2 fois. Des 223 patients traités par CAMPTOSAR seul, 99 (44,4 %) ont été hospitalisés, dont 71 (31,8 %) 1 fois, 21 (9,4 %) 2 fois et les 7 autres (3,1 %) plus de 2 fois.

Enfin, 86 (39,3 %) des 219 patients traités par le 5-FU/LV ont été hospitalisés, dont 60 (27,4 %) 1 fois, 20 (9,1 %) 2 fois, et les 6 autres (2,7 %) plus de 2 fois.

Pendant l'étude 2, 10 (3,5 %) patients sont morts dans les 30 jours suivant le dernier traitement prévu : 6 (4,1 %) de ces patients avaient reçu l'association CAMPTOSAR/5-FU/LV et 4 (2,8 %), le 5-FU/LV. Un cas de mortalité a été considéré possiblement lié au traitement : il est survenu chez un patient traité par l'association CAMPTOSAR/5-FU/LV (0,7 %, septicémie neutropénique). On a fait état de la mort, toutes causes confondues et dans les 60 jours suivant le premier traitement prévu, de 3 (2,1 %) patients qui avaient reçu l'association CAMPTOSAR/5-FU/LV et de 2 (1,4 %) patients traités par le 5-FU/LV. Le traitement a été abandonné en raison des effets indésirables par 9 (6,2 %) patients qui recevaient l'association CAMPTOSAR/5-FU/LV et 1 (0,7 %) patient traité par le 5-FU/LV.

Durant l'étude 2, les données relatives à l'hospitalisation comprenaient l'hospitalisation en raison d'effets indésirables reliés à la chimiothérapie. Des 145 patients qui recevaient l'association CAMPTOSAR/5-FU/LV, 50 (34,5 %) ont été hospitalisés, dont 35 (24,1 %) 1 fois, 8 (5,5 %) 2 fois et les 7 autres (4,8 %) plus de 2 fois. Également, 29 (20,3 %) des 143 patients traités par le 5-FU/LV ont été hospitalisés, dont 21 (14,7 %) 1 fois, 6 (4,2 %) 2 fois et les 2 autres (1,4 %) plus de 2 fois.

Les effets indésirables les plus importants du point de vue clinique (grades 1 à 4) pour les patients recevant un traitement à base de CAMPTOSAR étaient la diarrhée, les nausées, les vomissements, la neutropénie et l'alopécie. Dans le cas des patients traités par le 5-FU/LV, il s'agissait de la diarrhée, de la neutropénie, de la neutropénie fébrile et de la mucosite. Pendant l'étude 1, les cas de neutropénie de grade 4, de neutropénie fébrile (définie comme une fièvre de grade 2 et une neutropénie de grade 4) et de mucosite étaient moins fréquents chez les patients qui recevaient l'association CAMPTOSAR/5-FU/LV 1 fois par semaine que chez ceux qui recevaient le 5-FU/LV 1 fois par mois.

Dans les tableaux 1 et 2, on dresse la liste des effets indésirables pertinents du point de vue clinique signalés pendant les études 1 et 2, respectivement.

Tableau 1. Étude 1 : Pourcentage (%) des patients ayant eu des effets indésirables cliniquement notables pendant les traitements d'association[a]

Effet indésirable	Étude 1					
	CAMPTOSAR + 5-FU/LV en bolus, 1 fois par semaine x 4, toutes les 6 semaines n = 225		**5-FU/LV en bolus, 1 fois par jour x 5, toutes les 4 semaines n = 219**		**CAMPTOSAR, 1 fois par semaine x 4, toutes les 6 semaines n = 223**	
	Grade 1 à 4	Grades 3 et 4	Grade 1 à 4	Grades 3 et 4	Grade 1 à 4	Grades 3 et 4
Pourcentage TOTAL des effets indésirables	100	53,3	100	45,7	99,6	45,7
TROUBLES DIGESTIFS						
Diarrhée						
tardive	84,9	22,7	69,4	13,2	83,0	31,0
grade 3	--	15,1	--	5,9	--	18,4
grade 4	--	7,6	--	7,3	--	12,6
précoce	45,8	4,9	31,5	1,4	43,0	6,7
Nausées	79,1	15,6	67,6	8,2	81,6	16,1
Douleurs abdominales	63,1	14,6	50,2	11,5	67,7	13,0
Vomissements	60,4	9,7	46,1	4,1	62,8	12,1
Anorexie	34,2	5,8	42,0	3,7	43,9	7,2
Constipation	41,3	3,1	31,5	1,8	32,3	0,4
Mucosite	32,4	2,2	76,3	16,9	29,6	2,2
TROUBLES SANGUINS						
Neutropénie	96,9	53,8	98,6	66,7	96,4	31,4
grade 3	--	29,8	--	23,7	--	19,3
grade 4	--	24,0	--	42,5	--	12,1
Leucopénie	96,9	37,8	98,6	23,3	96,4	21,5
Anémie	96,9	8,4	98,6	5,5	96,9	4,5
Neutropénie fébrile	--	7,1	--	14,6	--	5,8
Thrombopénie	96,0	2,6	98,6	2,7	96,0	1,7
Infection neutropénique	--	1,8	--	0	--	2,2
TROUBLES TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER						
Asthénie	70,2	19,5	64,4	11,9	69,1	13,9
Douleur	30,7	3,1	26,9	3,6	22,9	2,2
Fièvre	42,2	1,7	32,4	3,6	43,5	0,4
Infection	22,2	0	16,0	1,4	13,9	0,4
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS						
↑ Bilirubinémie	87,6	7,1	92,2	8,2	83,9	7,2
TROUBLES CUTANÉS						
Dermatite exfoliative	0,9	0	3,2	0,5	0	0
Éruption cutanée	19,1	0	26,5	0,9	14,3	0,4
Alopécie[b]	43,1	--	26,5	--	46,1	--
TROUBLES RESPIRATOIRES						
Dyspnée	27,6	6,3	16,0	0,5	22,0	2,2
Toux	26,7	1,3	18,3	0	20,2	0,4
Pneumonie	6,2	2,7	1,4	1,0	3,6	1,3
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX						
Étourdissements	23,1	1,3	16,4	0	21,1	1,8
Somnolence	12,4	1,8	4,6	1,8	9,4	1,3
Confusion	7,1	1,8	4,1	0	2,7	0
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES						
Vasodilatation	9,3	0,9	5,0	0	9,0	0
Hypotension	5,8	1,3	2,3	0,5	5,8	1,7
Accidents thromboemboliques[c]	9,3	-	11,4	-	5,4	-

[a] La gravité des effets indésirables repose sur les critères de toxicité communs du National Cancer Institute - NCI CTC (version 1.0).
[b] Perte totale des cheveux = grade 2
[c] Comprend : angine de poitrine, thrombose artérielle, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, thrombophlébite profonde, embole dans un membre inférieur, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, troubles vasculaires périphériques, embolie pulmonaire, mort subite, thrombophlébite, thrombose, troubles vasculaires.
Remarque : La survenue simultanée de certaines manifestations de toxicité (syndromes gastro-intestinaux et cardiovasculaires) peut avoir une incidence sur le tableau de toxicité.

Tableau 2. Étude 2 : Pourcentage (%) des patients ayant eu des effets indésirables cliniquement notables pendant les traitements d'association[a]

Effet indésirable	Étude 2			
	CAMPTOSAR + 5-FU/LV en perfusion, jours 1 et 2, toutes les 2 semaines n = 145		**5-FU/LV en perfusion, jours 1 et 2, toutes les 2 semaines n = 143**	
	Grade 1 à 4	Grades 3 et 4	Grade 1 à 4	Grades 3 et 4
Pourcentage TOTAL d'effets indésirables	100	72,4	100	39,2
TROUBLES DIGESTIFS				
Diarrhée				
tardive	72,4	14,4	44,8	6,3
grade 3	--	10,3	--	4,2
grade 4	--	4,1	--	2,1
Syndrome cholinergique[b]	28,3	1,4	0,7	0
Nausées	66,9	2,1	55,2	3,5
Douleurs abdominales	17,2	2,1	16,8	0,7
Vomissements	44,8	3,5	32,2	2,8
Anorexie	35,2	2,1	18,9	0,7
Constipation	30,3	0,7	25,2	1,4
Mucosite	40	4,1	28,7	2,8
TROUBLES SANGUINS				
Neutropénie	82,5	46,2	47,9	13,4
grade 3	--	36,4	--	12,7
grade 4	--	9,8	--	0,7
Leucopénie	81,3	17,4	42,0	3,5
Anémie	97,2	2,1	90,9	2,1
Neutropénie fébrile	--	3,4	--	0,7
Thrombopénie	32,6	0	32,2	0
Infection neutropénique	--	2,1	--	0
TROUBLES TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER	57,9	9,0	48,3	4,2
Asthénie				
Douleur	64,1	9,7	61,5	8,4
Fièvre	22,1	0,7	25,9	0,7
Infection	35,9	7,6	33,6	3,5
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS	19,1	3,5	35,9	10,6
↑ Bilirubinémie				
TROUBLES CUTANéS				
Syndrome d'enflure douloureuse des mains et des pieds	10,3	0,7	12,6	0,7
Signes cutanés	17,2	0,7	20,3	0
Alopécie[c]	56,6	--	16,8	--
TROUBLES RESPIRATOIRES				
Dyspnée	9,7	1,4	4,9	0
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES				
Hypotension	3,4	1,4	0,7	0
Accidents thromboemboliques[d]	11,7	-	5,6	-

[a] La gravité des effets indésirables repose sur les critères de toxicité communs du National Cancer Institute - NCI CTC (version 1.0).
[b] Comprend : rhinite, salivation accrue, myosis, larmoiements, transpiration profuse, bouffées vasomotrices, crampes abdominales ou diarrhée (survenant pendant ou peu après la perfusion de l'irinotécan).
[c] Perte totale des cheveux = grade 2
[d] Comprend : angine de poitrine, thrombose artérielle, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, thrombophlébite profonde, embole dans un membre inférieur, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, troubles vasculaires périphériques, embolie pulmonaire, mort subite, thrombophlébite, thrombose, troubles vasculaires.

Remarque : La survenue simultanée de certaines manifestations de toxicité (syndromes gastro-intestinaux et cardiovasculaires) peut avoir une incidence sur le tableau de toxicité.

Emploi de l'irinotécan en monothérapie

<u>Schéma d'administration hebdomadaire</u>

Durant 3 études cliniques portant sur le schéma d'administration hebdomadaire, 304 patients atteints d'un cancer métastatique du côlon ou du rectum qui avait récidivé ou avait évolué après un traitement à base de 5-FU ont été traités par CAMPTOSAR.

Dix-sept patients sont morts au cours des 30 jours suivant l'administration de CAMPTOSAR. Dans 5 cas (1,6 %; 5/304), la mort pouvait être liée au médicament. Ces 5 patients ont présenté plusieurs complications médicales dont certaines sont connues comme étant des effets de CAMPTOSAR. Un de ces patients est mort d'une septicémie neutropénique sans fièvre. Une neutropénie fébrile (neutropénie de grade 4 et fièvre de grade 2 ou plus, selon la classification du NCI) a affecté 9 (3,0 %) autres patients. Ces patients se sont rétablis grâce aux soins de soutien. Treize (4,3 %) patients ont dû interrompre le traitement par CAMPTOSAR du fait de complications médicales.

Des 304 patients, 119 (39,1 %) ont été hospitalisés 156 fois en tout à cause d'effets indésirables; dont 81 (26,6 %) en raison de réactions jugées liées à l'administration de CAMPTOSAR. Les raisons principales de l'hospitalisation liée au traitement étaient la diarrhée, avec ou sans nausées et/ou vomissements (18,4 %); la neutropénie ou la leucopénie, avec ou sans diarrhée et/ou fièvre (8,2 %); et les nausées et/ou les vomissements (4,9 %).

On a adapté la posologie de CAMPTOSAR pendant le cycle de traitement et au cours des cycles ultérieurs suivant la tolérance de chaque patient. La première dose administrée au cours d'au moins un cycle de traitement a été réduite chez 67 % des patients qui recevaient au départ une dose initiale de 125 mg/m^2. Il a fallu réduire la dose dans 32 % des cycles de traitement entrepris à la dose initiale de 125 mg/m^2. Les raisons le plus fréquemment invoquées pour réduire la dose étaient la diarrhée tardive, la neutropénie et la leucopénie.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables survenus chez les 304 participants aux 3 études.

Tableau 3. Effets indésirables survenus chez plus de 10 % des 304 patients ayant déjà reçu un traitement contre un cancer métastatique du côlon ou du rectum[a]

Effets indésirables (regroupés selon leur nature)	% de patients signalant l'effet	
	Grade 1 à 4 du NCI	**Grades 3 et 4 du NCI**
TROUBLES DIGESTIFS		
Diarrhée (tardive)*	87,8	30,6
7 à 9 selles/jour (grade 3)	--	(16,4)
≥ 10 selles/jour (grade 4)	--	(14,1)
Nausées	86,2	16,8
Vomissements	66,8	12,5
Anorexie	54,9	5,9
Diarrhée (précoce)†	50,7	7,9
Constipation	29,9	2,0
Flatulence	12,2	0
Stomatite	11,8	0,7
Dyspepsie	10,5	0
TROUBLES SANGUINS		
Leucopénie	63,2	28,0
Anémie	60,5	6,9
Neutropénie	53,9	26,3
0,5 à < 1,0 x 10^9/L (grade 3)	--	(14,8)
< 0,5 x 10^9/L (grade 4)	--	(11,5)
TROUBLES TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER		
Asthénie	75,7	12,2
Crampes/douleurs abdominales	56,9	16,4
Fièvre	45,4	0,7
Douleur	23,7	2,3
Céphalées	16,8	0,7
Dorsalgie	14,5	1,6
Frissons	13,8	0,3
Infection mineure‡	14,5	0
Œdème	10,2	1,3
Ballonnements	10,2	0,3
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS		
↓ Poids corporel	30,3	0,7
Déshydratation	14,8	4,3
↑ Phosphatases alcalines	13,2	3,9
↑ ALAT	10,5	1,3
TROUBLES CUTANÉS		
Alopécie	60,5	s. o.§
Transpiration	16,4	0
Éruption cutanée	12,8	0,7
TROUBLES RESPIRATOIRES		
Dyspnée	22,0	3,6
↑ Toux	17,4	0,3
Rhinite	15,5	0
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Insomnie	19,4	0
Étourdissements	14,8	0
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES		
Vasodilatation (bouffées vasomotrices)	11,2	0

[a] La gravité des effets indésirables repose sur les critères de toxicité communs du National Cancer Institute - NCI CTC (version 1.0).
* Survenant > 24 heures après l'administration de CAMPTOSAR
† Survenant ≤ 24 heures après l'administration de CAMPTOSAR
‡ Infections des voies respiratoires supérieures principalement
§ Sans objet; perte totale des cheveux = grade 2 du NCI

Schéma d'administration toutes les 3 semaines

Un nombre total de 535 patients atteints d'un cancer métastatique du côlon ou du rectum qui avait évolué à la suite d'un traitement par le 5-FU ont participé aux 2 études de phase III : 316 patients ont reçu CAMPTOSAR, 129, le 5-FU et les 90 autres ont reçu les meilleurs soins de soutien qui soient.

Onze patients (3,5 %) traités par CAMPTOSAR sont morts au cours des 30 premiers jours de traitement. Dans 3 cas (1 %, 3/316), la mort était possiblement associée au traitement par CAMPTOSAR et a été respectivement attribuée à une infection neutropénique, à une diarrhée de grade 4 et à une asthénie. Un patient (0,8 %, 1/129) traité par le 5-FU est mort au cours des 30 premiers jours de traitement; sa mort a été attribuée à une diarrhée de grade 4.

Des effets indésirables graves ont exigé l'hospitalisation de 55 % (295/535) des patients au moins 1 fois, dont 60 % (188/316) de ceux qui recevaient CAMPTOSAR, 63 % (57/90) de ceux qui recevaient les meilleurs soins de soutien, et 39 % (50/129) des sujets qui recevaient un traitement à base de 5-FU. Les effets indésirables ont entraîné l'abandon du traitement chez 8 % (25/316) des patients traités par CAMPTOSAR et 7 % (9/129) de ceux recevant un traitement à base de 5-FU.

Le tableau suivant présente les effets indésirables de grade 3 et 4 signalés chez les 535 participants aux 2 études (V301 et V302) portant sur le schéma d'administration toutes les 3 semaines.

Tableau 4. Pourcentage des patients ayant eu des effets indésirables de grade 3 ou 4 pendant les études comparatives portant sur l'administration de CAMPTOSAR toutes les 3 semaines[a]

Effet indésirable	Étude V301		Étude V302	
	CAMPTOSAR n = 189	**MSS* n = 90**	**CAMPTOSAR n = 127**	**5-FU[†] n = 129**
Pourcentage TOTAL d'effets indésirables de grade 3 ou 4	79,4	66,7	69,3	54,3
TROUBLES DIGESTIFS				
Diarrhée	21,7	5,6	22,0	10,9
Vomissements	13,8	7,8	14,2	4,7
Nausées	13,8	3,3	11,0	3,9
Douleurs abdominales	13,8	15,6	8,7	7,8
Constipation	9,5	7,8	7,9	6,2
Anorexie	5,3	6,7	5,5	3,9
Mucosite	1,6	1,1	2,4	5,4
TROUBLES SANGUINS				
Leucopénie/neutropénie	22,2	0	14,2	2,3
Anémie	7,4	6,7	6,3	3,1
Hémorragie	5,3	3,3	0,8	3,1
Thrombopénie	1,1	0	3,9	1,6
Infection				
sans neutropénie de grade 3/4	8,5	3,3	0,8	3,9
avec neutropénie de grade 3/4	1,1	0	1,6	0
Fièvre				
sans neutropénie de grade 3/4	2,1	1,1	1,6	0
avec neutropénie de grade 3/4	2,1	0	3,9	1,6
TROUBLES TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER	18,5	22,2	16,5	13,2
Douleur	14,8	18,9	13,4	11,6
Asthénie				
SYNDROME CHOLINERGIQUE	12,2	0	1,6	0
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS	8,5	6,7	8,7	6,2
Troubles hépatiques[‡]				
TROUBLES CUTANÉS				
Syndrome d'enflure douloureuse des mains et des pieds	1,6	0	0,8	4,7
				3,1
Signes cutanés[§]				
TROUBLES RESPIRATOIRES[¶]	10,1	7,8	4,7	7,0
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX**	12,2	13,3	8,7	3,9
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES[††]	8,5	3,3	3,9	1,6
AUTRE[‡‡]	31,7	27,8	11,8	14,0

[a] La gravité des effets indésirables repose sur les critères de toxicité communs du National Cancer Institute - NCI CTC (version 1.0).
* MSS = meilleurs soins de soutien qui soient
[†] Un des schémas suivants, comportant l'emploi du 5-FU, a été utilisé : (1) Leucovorine, 200 mg/m^2 en perfusion de 2 heures; ensuite 5-FU en bolus i.v. de 400 mg/m^2; puis 5-FU, 600 mg/m^2 en perfusion continue de 22 heures, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines. (2) 5-FU à raison de 250 à 300 mg/m^2/jour en perfusion continue étalée jusqu'à l'apparition de signes de toxicité. (3) 5-FU à raison de 2 à 3 g/m^2/jour en perfusion de 24 heures chaque semaine pendant 6 semaines avec ou sans leucovorine, à raison de 20 à 500 mg/m^2/jour par voie i.v. chaque semaine pendant 6 semaines, suivi de 2 semaines de repos avant le cycle suivant.
[‡] Les troubles hépatiques comprennent des manifestations telles que l'ascite et l'ictère.
[§] Les signes cutanés comprennent des manifestations telles que l'éruption cutanée.
[¶] Les troubles respiratoires comprennent des manifestations telles que la dyspnée et la toux.
** Les troubles du système nerveux comprennent des manifestations telles que la somnolence.
[††] Les troubles cardiovasculaires comprennent des manifestations telles que les dysrythmies, l'ischémie et le dysfonctionnement cardiaque mécanique.
[‡‡] Parmi les autres manifestations, citons les traumatismes accidentels, l'hépatomégalie, les syncopes, les vertiges et la perte de poids.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets ci-après ont été signalés pendant l'utilisation de CAMPTOSAR en pratique clinique, après sa commercialisation.

De rares cas de colite, y compris de typhlite, de colite ulcéreuse et de colite ischémique, ont été observés. Les complications possibles sont une occlusion intestinale ou des manifestations décrites comme un mégacôlon toxique, des ulcères, des saignements, une obstruction et une infection. De rares cas de perforation de l'intestin ont été rapportés. Des cas d'occlusion intestinale non précédée d'une colite se sont aussi produits. Une antibiothérapie doit être amorcée dans les plus brefs délais chez les patients souffrant d'une occlusion intestinale (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Des cas de hoquet ont également été signalés.

Une hyponatrémie liée surtout à la diarrhée et aux vomissements a été observée dans de rares cas.

Des rapports font mention d'élévations des taux sériques de transaminases (ASAT et ALAT), de gamma-glutamyl transférase (GGT) et de bilirubine en l'absence de métastases hépatiques évolutives, ainsi que de rares cas de pancréatite symptomatique ou d'élévations asymptomatiques des taux d'enzymes hépatiques.

Des cas peu fréquents d'insuffisance rénale, d'hypotension ou de collapsus cardiovasculaire sont survenus chez des patients ayant présenté des épisodes de déshydratation liée à la diarrhée et⁄ou aux vomissements, ou ayant souffert de septicémie (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Des effets précoces, tels que des contractions ou des crampes musculaires et une paresthésie, ont été signalés.

Les effets respiratoires graves sont rares. Les cas de pneumopathie interstitielle se manifestant par des infiltrats pulmonaires sont peu fréquents pendant un traitement par l'irinotécan. Des effets précoces tels qu'une dyspnée ont été rapportés (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

On a observé des accidents ischémiques du myocarde, mortels dans certains cas, chez des patients traités par CAMPTOSAR. La majorité des patients touchés avaient déjà une maladie cardiaque, d'autres facteurs de risque connus de maladie cardiaque et/ou étaient traités en concomitance par un autre antinéoplasique cytotoxique (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Des troubles de la parole ont été signalés chez des patients traités par l'irinotécan (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

CAMPTOSAR (chlorhydrate trihydraté d'irinotécan) est transformé en un métabolite actif, le SN-38, par une carboxylestérase et il est oxydé en 2 métabolites relativement inactifs (APC et NPC) par la CYP3A4. Le SN-38 est converti par glucuronoconjugaison en un conjugué inactif (*voir la rubrique* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). Des interactions pharmacocinétiques médicament-médicament et médicament-herbe médicinale sont connues (*voir le tableau ci-dessous*). La plupart de ces interactions ont été attribuées à l'inhibition ou à l'induction de la CYP3A4, même si on croit que de nombreux mécanismes pourraient y contribuer (induction/inhibition de la carboxylestérase, de l'UDP-glucuronyl transférase 1A1 et des substances de transport des médicaments).

D'après les résultats d'études sur les interactions médicamenteuses in vitro, la biotransformation de l'irinotécan en son métabolite actif SN-38 par les carboxylestérases n'est pas inhibée par le 5-fluorouracile (5-FU). Les données tirées d'une étude clinique de phase I portant sur l'administration de CAMPTOSAR, du 5-FU et de la leucovorine (LV) à 26 patients porteurs de tumeurs solides indiquent que l'élimination de l'irinotécan et de son métabolite actif SN-38 n'est pas modifiée de façon substantielle lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance. Aucune étude sur les interactions médicamenteuses in vivo ou in vitro n'a été effectuée pour évaluer l'influence de l'irinotécan sur l'élimination du 5-FU et de la LV.

L'administration concomitante de CAMPTOSAR avec des inhibiteurs de la CYP3A4 (tels que la cimétidine, les antibiotiques de la classe des macrolides [azithromycine, clarithromycine, érythromycine], les antifongiques azolés [fluconazole, kétoconazole, itraconazole], le jus de pamplemousse et les bloqueurs des canaux calciques qui inhibent la CYP3A4 [vérapamil, diltiazem, nifédipine]) pourrait entraîner une synthèse sensiblement accrue du SN-38 et des effets toxiques. Une telle interaction a été observée chez des cancéreux recevant en concomitance CAMPTOSAR et du kétoconazole, un inhibiteur puissant de la CYP3A4. Chez ces patients, l'exposition relative à l'APC (métabolite obtenu par l'action de la CYP3A4) était réduite de 87 %, tandis que l'exposition relative au métabolite actif SN-38 était augmentée de 100 %.

L'exposition aux fluoroquinolones, telles que la ciprofloxacine ou la norfloxacine, peut être accrue chez les patients dont la fonction rénale est altérée par suite d'une déshydratation ou de complications d'un cancer colorectal. Chez ces patients, l'administration concomitante de CAMPTOSAR et d'antibiotiques de la classe des fluoroquinolones, qui inhibent la CYP3A4, pourrait causer une exposition accrue au SN-38 et augmenter la toxicité de l'irinotécan.

En outre, l'administration concomitante de CAMPTOSAR et d'inducteurs de la CYP3A4 (tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, les glucocorticostéroïdes et le millepertuis) entraîne une réduction de la concentration plasmatique du métabolite actif SN-38, ce qui pourrait avoir un effet nuisible sur l'issue du traitement. Une telle interaction a été observée chez des cancéreux recevant en concomitance CAMPTOSAR et du millepertuis, et CAMPTOSAR et de la phénytoïne.

Il faut aussi consulter les renseignements thérapeutiques sur les médicaments concomitants pour repérer les risques d'interactions possibles.

Interactions médicament-médicament

Interactions pharmacocinétiques

	Réf.[a]	Effet	Commentaire
Inhibiteurs de la CYP3A4			**Risque de toxicité accrue**
Antifongiques azolés			
Kétoconazole	EC	↑d'environ 110 % du SN-38 ↓ d'environ 90 % de l'APC	*Voir la rubrique* CONTRE-INDICATIONS.
Fluconazole, itraconazole	T		
Cimétidine	T		*Voir la rubrique* MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS.
Antibiotiques de la classe des fluoroquinolones			
Ciprofloxacine, norfloxacine	T		
Antibiotiques de la classe des macrolides			
Azithromycine, clarithromycine, érythromycine	T		
Bloqueurs des canaux calciques			
Diltiazem, vérapamil, nifédipine	T		
Jus de pamplemousse	T		
Sulfate d'atazanavir	T	Voir la monographie du sulfate d'atazanavir et les renseignements ci-après	
Inducteurs de la CYP3A4			**Risque d'efficacité moindre**
Anticonvulsivants			
Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	EC, C	↓ d'environ 60 % de l'irinotécan ↓ d'environ 75 % du SN-38	*Voir la rubrique* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, et Interactions médicament-herbe médicinale *ci-dessous*.
Millepertuis	C	↓ d'environ 40 % du SN-38	
Glucocorticostéroïdes			
Dexaméthasone	T		
Rifampine	T		

[a] Niveau de preuve; C = description de cas, EC = essai clinique, T = théorique

La dose initiale appropriée pour les patients prenant des médicaments ayant un effet, connu ou probable, sur la cinétique de CAMPTOSAR n'a pas été définie formellement. L'administration concomitante d'antifongiques azolés et d'irinotécan est contre-indiquée, et les patients doivent cesser de prendre du kétoconazole au moins 1 semaine avant le début de leur traitement par CAMPTOSAR (*voir la rubrique* **CONTRE-INDICATIONS**). Les patients ne doivent pas boire de jus de pamplemousse durant le traitement. Si la prise d'anticonvulsivants est nécessaire, le recours à des anticonvulsivants non inducteurs enzymatiques, comme traitement initial ou de

remplacement, doit être envisagé au moins 1 semaine avant le début du traitement par CAMPTOSAR chez les patients concernés. L'administration concomitante de CAMPTOSAR avec du sulfate d'atazanavir, un inhibiteur de la CYP3A4 et de l'UGT1A1, risque d'augmenter l'exposition systémique au SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan. Les médecins doivent tenir compte de cette réalité lorsqu'ils administrent ces médicaments en concomitance (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Interactions pharmacodynamiques

Antinéoplasiques : On peut s'attendre à ce que les effets indésirables de CAMPTOSAR, tels que la dépression médullaire et la diarrhée, soient aggravés par l'association d'autres antinéoplasiques ayant des effets indésirables similaires.

Laxatifs : On peut s'attendre à ce que la fréquence ou l'intensité de la diarrhée soient aggravées par l'emploi de laxatifs pendant le traitement par CAMPTOSAR.

Diurétiques : L'administration de diurétiques doit être surveillée de près, à cause du risque de déshydratation consécutive aux vomissements et/ou à la diarrhée entraînés par CAMPTOSAR. Le médecin pourrait envisager de suspendre la prise de diurétiques pendant l'administration de CAMPTOSAR, et doit le faire absolument en présence de vomissements ou de diarrhée.

Dexaméthasone : On a signalé des cas de lymphocytopénie chez des patients traités par CAMPTOSAR. Il est possible que la probabilité de cet effet ait été accrue par l'administration de dexaméthasone en prophylaxie des vomissements. Cependant, les comptes rendus ne font état d'aucune infection opportuniste grave, et aucune complication n'a été imputée précisément à la lymphocytopénie.

On a rapporté des cas d'hyperglycémie chez les patients traités par CAMPTOSAR. Cet effet a généralement été observé chez des personnes ayant des antécédents de diabète sucré ou d'intolérance au glucose avant l'administration de CAMPTOSAR. Il est probable que la dexaméthasone, administrée à titre d'agent antiémétique, ait contribué à l'apparition de l'hyperglycémie chez certains patients.

Prochlorpérazine : La fréquence d'acathisie dans les études cliniques portant sur le schéma d'administration hebdomadaire était plus élevée (8,5 %, 4 patients sur 47) quand la prochlorpérazine était administrée le même jour que CAMPTOSAR que lorsque ces 2 médicaments étaient administrés des jours différents (1,3 %, 1 patient sur 80). Toutefois, la fréquence de 8,5 % se situe dans l'intervalle signalé en ce qui a trait au traitement par la prochlorpérazine administré dans le cadre de la prémédication d'autres chimiothérapies.

Agents de blocage neuromusculaire : On ne peut écarter la possibilité d'une interaction entre CAMPTOSAR et les agents de blocage neuromusculaire. Comme d'autres médicaments dotés d'une activité anticholinestérase, l'irinotécan peut prolonger le blocage neuromusculaire engendré par le suxaméthonium et exercer un effet antagoniste sur le blocage neuromusculaire obtenu avec des médicaments non dépolarisants.

Bevacizumab : Les résultats d'un essai consacré à l'examen des interactions médicamenteuses n'a révélé aucun effet notable du bevacizumab sur l'$ASC_{0\text{-dernière}}$ de l'irinotécan et de son métabolite actif, le SN-38. Dans le cadre d'un essai clinique de phase III, on a rapporté une légère augmentation des cas de diarrhée et de leucopénie à titre d'effets indésirables chez les patients traités par AVASTIN en association avec l'IFL, comparativement aux patients ayant reçu l'IFL seulement. On doit ajuster la dose d'irinotécan selon les indications chez les patients atteints de diarrhée, de leucopénie ou de neutropénie graves liées au traitement associant AVASTIN et l'irinotécan.

Interactions médicament-herbe médicinale

Millepertuis : Chez les patients prenant CAMPTOSAR et du millepertuis en concomitance, l'exposition au métabolite actif SN-38 est réduite d'environ 40 %. La prise de millepertuis doit être interrompue au moins 1 semaine avant le premier cycle de CAMPTOSAR (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

On ne connaît pas d'interaction entre CAMPTOSAR et les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Recommandations communes pour les schémas d'administration de CAMPTOSAR (chlorhydrate trihydraté d'irinotécan) en association et en monothérapie

- Emploi non recommandé chez les patients présentant les caractéristiques suivantes (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) :
  - taux de bilirubine sérique > 35 µmol/L, taux de transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale en l'absence de métastases hépatiques, ou taux de transaminases > 5 fois la limite supérieure normale en présence de métastases hépatiques;
  - indice fonctionnel ECOG de 3 ou de 4.
- Épreuves de laboratoire recommandées (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) avant/pendant le traitement :
  - numération des globules blancs et formule leucocytaire, hémoglobine et numération plaquettaire avant chaque dose;
  - épreuves de la fonction hépatique avant le début du traitement, puis tous les mois ou selon les circonstances cliniques.
- Réduction de dose à envisager chez les patients (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) :
  - âgés de 70 ans ou plus;
  - ayant déjà subi une radiothérapie pelvienne/abdominale;
  - ayant un indice fonctionnel de 2;
  - ayant des taux de bilirubine modérément élevés (17-35 µmol/L);
  - souffrant de cholémie familiale.
- Schémas posologiques, modifications posologiques et report du traitement

- Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en vue du repérage de signes de toxicité et doivent être évalués avant chaque traitement.
- Les schémas et les modifications posologiques sont résumés dans les tableaux 5 et 6 pour l'emploi de CAMPTOSAR en association et dans les tableaux 7 et 8 pour son utilisation en monothérapie.
- Les modifications posologiques doivent être fonction des pires manifestations antérieures de toxicité. La séance suivante ne doit pas commencer tant que le transit intestinal des patients n'est pas redevenu ce qu'il était avant le traitement sans prise d'un antidiarrhéique pendant au moins 24 heures. En cas de diarrhée cliniquement importante (grade ≥ 2), de crampes abdominales ou de neutropénie le jour de l'administration de CAMPTOSAR, le traitement doit être reporté jusqu'à ce que le patient soit rétabli, et les doses subséquentes doivent être réduites.
- Aucun nouveau cycle de traitement ne doit être entrepris tant que les effets toxiques ne se sont pas atténués jusqu'à un grade NCI de 1 ou moins. Le traitement peut être différé de 1 ou 2 semaines pour permettre au patient de se remettre des effets toxiques liés au traitement. Si le patient ne récupère pas, on doit envisager de mettre fin au traitement.
- Si aucun effet toxique ne se manifeste, des cycles de traitement supplémentaires peuvent être ajoutés indéfiniment tant que les patients continuent d'en retirer des bienfaits cliniques.

On recommande la prémédication par des agents antiémétiques. L'administration prophylactique ou thérapeutique d'atropine doit être envisagée chez les patients présentant des symptômes cholinergiques. En plus de la modification de la dose, on recommande d'administrer rapidement du lopéramide par voie orale pour maîtriser et traiter la diarrhée (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Appareil digestif</u>**).

<u>Posologie recommandée et réglage posologique</u>

Emploi de CAMPTOSAR en association : schémas posologiques

CAMPTOSAR doit être administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Pour tous les schémas, la dose de leucovorine (LV) doit être administrée immédiatement après CAMPTOSAR, l'administration du 5-FU ayant lieu immédiatement après celle de la LV. Le tableau 5 illustre les schémas posologiques recommandés.

Tableau 5. Emploi de CAMPTOSAR en association : schémas et modifications posologiques[a]

Schéma 1 Cycle de 6 semaines	CAMPTOSAR	125 mg/m^2 en perfusion de 90 min, 1 fois par semaine (jours 1, 8, 15, 22) pendant 4 semaines, puis repos de 2 semaines		
	LV Bolus	20 mg/m^2 en bolus i.v., 1 fois par semaine (jours 1, 8, 15, 22) pendant 4 semaines, puis repos de 2 semaines		
	5-FU Bolus	500 mg/m^2 en bolus i.v., 1 fois par semaine (jours 1, 8, 15, 22) pendant 4 semaines, puis repos de 2 semaines		
		Dose initiale et modifications des niveaux de dose (mg/m^2)		
		Dose initiale	Niveau de dose –1	Niveau de dose –2
	CAMPTOSAR	125	100	75
	LV Bolus	20	20	20
	5-FU Bolus	500	400	300
Schéma 2 Cycle de 6 semaines	CAMPTOSAR	180 mg/m^2 en perfusion de 90 min, 1 fois toutes les 2 semaines (jours 1, 15, 29), puis repos de 1 semaine		
	LV Perfusion	200 mg/m^2 en perfusion de 2 heures, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines (jours 1, 2, 15, 16, 29, 30), puis repos de 1 semaine		
	5-FU Bolus	400 mg/m^2 en bolus i.v. suivis immédiatement de		
	5-FU Perfusion[b]	600 mg/m^2 en perfusion de 22 heures, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines (jours 1, 2, 15, 16, 29, 30), puis repos de 1 semaine		
		Dose initiale et modifications des niveaux de dose (mg/m^2)		
		Dose initiale	Niveau de dose –1	Niveau de dose –2
	CAMPTOSAR	180	150	120
	LV Perfusion	200	200	200
	5-FU Bolus	400	320	240
	5-FU Perfusion[b]	600	480	360

[a] Des réductions de la dose au-delà du niveau de dose –2 par paliers d'environ 20 % peuvent être justifiées en présence de manifestations de toxicité persistantes.
[b] La perfusion suit l'administration du bolus.

Emploi de CAMPTOSAR en association – Modifications posologiques

Il convient de surveiller étroitement l'apparition de tout signe de toxicité et d'évaluer l'état du patient avant chaque traitement, en particulier pendant le premier cycle de traitement. Les doses de CAMPTOSAR et de 5-FU doivent être modifiées selon les besoins de manière à tenir compte de la tolérance de chaque patient au traitement. D'après les niveaux de dose recommandés au tableau 5 (Emploi de CAMPTOSAR en association : schémas et modifications posologiques), il convient d'adapter les doses subséquentes conformément aux propositions du tableau 6 (Modifications posologiques recommandées pour le traitement d'association).

Tableau 6. Modifications posologiques recommandées pour le traitement d'association CAMPTOSAR/5-fluorouracile (5-FU)/leucovorine (LV)

La séance suivante ne doit pas commencer tant que le transit intestinal du patient n'est pas redevenu ce qu'il était avant le traitement sans prise d'un antidiarrhéique pendant au moins 24 heures. Ne pas commencer de nouveau cycle de traitement tant que le nombre des granulocytes n'est pas remonté à ≥ 1,5 x 10^9/L, que la numération plaquettaire n'est pas remontée à ≥ 100 x 10^9/L, et que la diarrhée liée au traitement n'est pas complètement résolue. **Reporter le traitement de 1 ou 2 semaines pour permettre au patient de se rétablir des effets toxiques du traitement. Si le patient ne se rétablit pas au bout de 2 semaines, il faut envisager l'arrêt du traitement.**

Effet toxique Grade du NCI CTC[a] (valeur)	Pendant un cycle de traitement	Au début des cycles de traitement subséquents[b]
Absence d'effet toxique	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
Neutropénie		
1 (de 1500 à 1999/mm^3) 2 (de 1000 à 1499/mm^3) 3 (de 500 à 999/mm^3) 4 (< 500/mm^3)	Maintenir le niveau de dose ↓ 1 niveau de dose Sauter une dose jusqu'au retour à un grade ≤ 2, puis ↓ 1 niveau de dose Sauter une dose jusqu'au retour à un grade ≤ 2, puis ↓ 2 niveaux de dose	Maintenir le niveau de dose Maintenir le niveau de dose ↓ 1 niveau de dose ↓ 2 niveaux de dose
Neutropénie fébrile (neutropénie de grade 4 et fièvre de grade ≥ 2)	Sauter une dose jusqu'à résolution, puis ↓ 2 niveaux de dose	↓ 2 niveaux de dose
Autres effets toxiques sanguins	Les modifications posologiques en cas de leucopénie ou de thrombopénie survenant au cours d'un cycle et au début des cycles suivants reposent également sur les critères de toxicité du NCI et sont identiques à celles qui sont recommandées ci-dessus en cas de neutropénie.	
Diarrhée		
1 (2 ou 3 selles/jour > avant Tt[c]) 2 (4 à 6 selles/jour > avant Tt) 3 (7 à 9 selles/jour > avant Tt) 4 (≥ 10 selles/jour > avant Tt)	Reporter jusqu'au retour à l'état initial, puis administrer la même dose Sauter une dose jusqu'au retour à l'état initial, puis ↓ 1 niveau de dose Sauter une dose jusqu'au retour à l'état initial, puis ↓ 1 niveau de dose Sauter une dose jusqu'au retour à l'état initial, puis ↓ 2 niveaux de dose	Maintenir le niveau de dose Maintenir le niveau de dose ↓ 1 niveau de dose ↓ 2 niveaux de dose
Autres effets toxiques non sanguins[d]		
1 2 3 4	Maintenir le niveau de dose Sauter une dose, puis ↓ 1 niveau de dose après retour à un grade ≤ 1 Sauter une dose, puis ↓ 1 niveau de dose après retour à un grade ≤ 2 Sauter une dose, puis ↓ 2 niveaux de dose après retour à un grade ≤ 2 *En cas de mucosite ou de stomatite, diminuer seulement la dose de 5-FU, pas celle de CAMPTOSAR*	Maintenir le niveau de dose Maintenir le niveau de dose ↓ 1 niveau de dose ↓ 2 niveaux de dose *En cas de mucosite ou de stomatite, diminuer seulement la dose de 5-FU, pas celle de CAMPTOSAR*

[a] Critères de toxicité communs du National Cancer Institute
[b] Par rapport à la dose initiale utilisée lors du cycle de traitement précédent
[c] Nombre de selles de plus qu'avant le traitement
[d] Sauf l'alopécie, l'anorexie et l'asthénie

Emploi de CAMPTOSAR en monothérapie – Schémas posologiques

CAMPTOSAR doit être administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes, qu'il soit administré 1 fois par semaine ou toutes les 3 semaines. Le tableau 7 illustre les schémas posologiques relatifs à l'emploi de cet agent en monothérapie.

Tableau 7. Emploi de CAMPTOSAR en monothérapie : schémas et modifications posologiques

Administration hebdomadaire[a]	125 mg/m^2 en perfusion de 90 min, 1 fois par semaine (jours 1, 8, 15, 22), pendant 4 semaines, puis repos de 2 semaines		
	Dose initiale et modifications des niveaux de dose (mg/m^2)		
	Dose initiale	Niveau de dose –1	Niveau de dose –2
	125	100	75
Administration toutes les 3 semaines[b]	350 mg/m^2 en perfusion de 90 min, 1 fois par semaine toutes les 3 semaines		
	Dose initiale et modifications des niveaux de dose (mg/m^2)		
	Dose initiale	Niveau de dose –1	Niveau de dose –2
	350	300	250

[a] Les doses subséquentes peuvent être portées jusqu'à 150 mg/m^2 ou réduites jusqu'à 50 mg/m^2 par paliers de 25 à 50 mg/m^2, selon la tolérance du patient.
[b] Les doses subséquentes peuvent être réduites jusqu'à 200 mg/m^2 par paliers de 50 mg/m^2, selon la tolérance du patient.

Emploi de CAMPTOSAR en monothérapie – Modifications posologiques

Il convient de surveiller étroitement l'apparition de tout signe de toxicité et de modifier au besoin les doses de CAMPTOSAR suivant la tolérance de chaque patient au traitement. D'après les niveaux de dose recommandés décrits au tableau 7 (Emploi de CAMPTOSAR en monothérapie : schémas et modifications posologiques), les doses subséquentes devraient être adaptées conformément aux propositions du tableau 8 (Modifications posologiques recommandées pour l'administration de CAMPTOSAR en monothérapie). Comme la dose de 350 mg/m^2 n'a pas été évaluée chez des patients âgés de 70 ans ou plus (*voir la rubrique* **ESSAIS CLINIQUES**), la dose initiale recommandée est de 300 mg/m^2.

Tableau 8. Modifications posologiques recommandées pour l'administration de CAMPTOSAR en monothérapie[a]

La séance suivante ne doit pas commencer tant que le transit intestinal du patient n'est pas redevenu ce qu'il était avant le traitement sans prise d'un antidiarrhéique pendant au moins 24 heures. Ne pas commencer un nouveau cycle de traitement tant que le nombre des granulocytes n'est pas remonté à ≥ 1,5 x 10^9/L, que la numération plaquettaire n'est pas remontée à ≥ 100 x 10^9/L, et que la diarrhée liée au traitement n'est pas complètement résolue. **Reporter le traitement de 1 ou 2 semaines pour permettre au patient de se rétablir des effets toxiques du traitement. Si le patient ne se rétablit pas au bout de 2 semaines, il faut envisager l'arrêt du traitement.**

Effet toxique Grade du NCI[b] (valeur)	**Pendant un cycle de traitement**	**Au début des cycles suivants (après rétablissement adéquat), par rapport à la dose initiale administrée au cycle précédent[c]**	
	Hebdomadaire	*Hebdomadaire*	*Une fois toutes les 3 semaines*
Absence de toxicité	Maintenir le niveau de dose	↑ 25 mg/m^2 jusqu'à concurrence de 150 mg/m^2	Maintenir le niveau de dose
Neutropénie			
1 (de 1500 à 1999/mm^3)	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
2 (de 1000 à 1499/mm^3)	↓ 25 mg/m^2	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
3 (de 500 à 999/mm^3)	Sauter une dose, puis ↓ 25 mg/m^2 après retour à un grade ≤ 2	↓ 25 mg/m^2	↓ 50 mg/m^2
4 (< 500/mm^3)	Sauter une dose, puis ↓ 50 mg/m^2 après retour à un grade ≤ 2	↓ 50 mg/m^2	↓ 50 mg/m^2
Neutropénie fébrile (neutropénie de grade 4 et fièvre de grade ≥ 2)	Sauter une dose, puis ↓ 50 mg/m^2 après résolution	↓ 50 mg/m^2	↓ 50 mg/m^2
Autres effets toxiques sanguins	Les modifications posologiques en cas de leucopénie, de thrombopénie et d'anémie survenant au cours d'un cycle et au début des cycles suivants reposent également sur les critères de toxicité du NCI et sont identiques à celles qui sont recommandées ci-dessus en cas de neutropénie.		
Diarrhée			
1 (2 ou 3 selles/jour > avant Tt[c])	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
2 (4 à 6 selles/jour > avant Tt[c])	↓ 25 mg/m^2	Maintenir si l'effet toxique est de grade 2	Maintenir le niveau de dose
3 (7 à 9 selles/jour > avant Tt[c])	Sauter une dose, puis ↓ 25 mg/m^2 après retour à un grade ≤ 2	↓ 25 mg/m^2, si l'effet toxique est de grade 3	↓ 50 mg/m^2
4 (≥ 10 selles/jour > avant Tt[c])	Sauter une dose, puis ↓ 50 mg/m^2 après retour à un grade ≤ 2	↓ 50 mg/m^2	↓ 50 mg/m^2
Autres effets toxiques non sanguins[d]			
grade 1			
grade 2	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
grade 3	↓ 25 mg/m^2	↓ 25 mg/m^2	↓ 50 mg/m^2
grade 4	Sauter une dose, puis ↓ 25 mg/m^2 après retour à un grade ≤ 2	↓ 25 mg/m^2	↓ 50 mg/m^2
	Sauter une dose, puis ↓ 50 mg/m^2 après retour à un grade ≤ 2	↓ 50 mg/m^2	↓ 50 mg/m^2

[a] Critères de toxicité communs du National Cancer Institute
[b] Toutes les modifications posologiques doivent reposer sur l'effet toxique précédent le plus grave.
[c] Avant le traitement
[d] Sauf l'alopécie, l'anorexie et l'asthénie

Administration

Produits pour usage parentéral

La fiole de CAMPTOSAR est destiné à un usage unique. Tout reste de solution doit être jeté. Avant la perfusion, il faut diluer CAMPTOSAR dans une solution de dextrose à 5 % pour injection (de préférence) ou de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, jusqu'à l'obtention d'une concentration finale allant de 0,12 à 3,0 mg/mL. Ne pas ajouter d'autres médicaments dans la solution pour perfusion.

Si elles sont conditionnées dans des contenants à base de polyéthylène de basse densité ou de polychlorure de vinyle (PVC) et conservées à l'abri de la lumière à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 ºC) ou au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C, les solutions pour perfusion sont physiquement et chimiquement stables pendant une période pouvant aller jusqu'à 28 jours. Si elles sont conservées à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 ºC), mais exposées à la lumière, les solutions pour perfusion sont physiquement et chimiquement stables pendant 72 heures (3 jours). **La congélation de CAMPTOSAR et de solutions de CAMPTOSAR peut provoquer la précipitation du produit et doit donc être évitée.**

Étant donné le risque possible de contamination microbienne pendant le processus de dilution, on recommande de préparer la solution juste avant de l'administrer et de procéder à la perfusion le plus tôt possible par la suite. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, il incombe à l'utilisateur de respecter la période et les conditions de conservation avant l'administration, et la solution ne doit pas être gardée plus de 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C ou plus de 6 heures à une température de 15 à 30 °C, à moins que la reconstitution ait été effectuée dans des conditions aseptiques validées et contrôlées.

Avant l'administration, il faut examiner les produits médicamenteux pour usage parentéral chaque fois que la solution et le contenant le permettent afin d'y déceler toute particule ou tout changement de couleur.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Des doses uniques allant jusqu'à 750 mg/m^2 de CAMPTOSAR (chlorhydrate trihydraté d'irinotécan) ont été administrées lors de certains essais, et des cas de surdosage ont été signalés à des doses pouvant atteindre presque le double de la dose thérapeutique recommandée, ce qui peut être mortel. Les effets indésirables les plus importants ont été une neutropénie grave et une diarrhée grave. Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage de CAMPTOSAR. Il faut assurer le maximum de soins de soutien pour prévenir la déshydratation due à la diarrhée et traiter toute complication infectieuse. En cas de surdosage, il faut surveiller la formule sanguine,

les plaquettes, les électrolytes, la fonction hépatique, la fonction rénale et l'apparition de tout signe ou symptôme de détresse respiratoire.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

CAMPTOSAR (chlorhydrate trihydraté d'irinotécan) est un agent antinéoplasique de la catégorie des inhibiteurs de la topoisomérase I. L'irinotécan est un dérivé semi-synthétique de la camptothécine, un alcaloïde extrait de plantes telles que *Camptotheca acuminata*. Les camptothécines interagissent spécifiquement avec l'enzyme topoisomérase I, qui détend le brin hélicoïdal de l'ADN en induisant des cassures réversibles à simple brin. L'irinotécan et son métabolite actif, le SN-38, se lient au complexe topoisomérase I-ADN et empêchent la réparation de ces cassures à simple brin.

L'irinotécan est le précurseur hydrosoluble du métabolite lipophile SN-38, qui est formé à partir de l'irinotécan principalement par l'intermédiaire des carboxylestérases hépatiques. Le métabolite SN-38 est environ 1000 fois plus puissant que l'irinotécan en tant qu'inhibiteur de la topoisomérase I purifiée provenant de lignées de cellules tumorales d'êtres humains et de rongeurs. La contribution précise du SN-38 à l'activité de CAMPTOSAR chez l'être humain n'a pas été pleinement établie. L'irinotécan et le SN-38 existent sous forme de lactones actives et d'anions hydroxyacide inactifs. Un pH acide favorise la formation de lactones, alors qu'un pH alcalin favorise celle d'anions hydroxyacide.

Pharmacocinétique

Après une perfusion intraveineuse de CAMPTOSAR chez l'être humain, le taux plasmatique de l'irinotécan décroît de façon multiexponentielle. Le tableau ci-dessous présente une récapitulation des valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de l'irinotécan et du SN-38 observées chez des patients souffrant d'un cancer métastatique du côlon et du rectum (dose de 125 ou de 340 mg/m^2).

Tableau 9. Récapitulation des valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques (± écart-type) de l'irinotécan et du SN-38 observées chez des patients porteurs de tumeurs solides				
	125 mg/m² (n = 64)		**340 mg/m² (n = 6)**	
	Irinotécan	SN-38	Irinotécan	SN-38
C_{max} (ng/mL)	1660 (± 797)	26,3 (± 11,9)	3392 (± 874)	56,0 (± 28,2)
ASC_{0-24} (ng•h/mL)	10 200 (± 3270)	229 (± 108)	20 604 (± 6027)	474 (± 245)
$t_{1/2}$ (h)	5,8* (± 0,7)	10,4* (± 3,1)	11,7† (± 1,0)	21,0† (± 4,3)
$V_{surf.}$ (L/m²)	110 (± 48,5)	-	234 (± 69,6)	-
CL (L/h/m²)	13,3 (± 6,01)	-	13,9 (± 4,00)	-

C_{max} : Concentration plasmatique maximale
ASC_{0-24} : Aire sous la courbe de la concentration plasmatique de 0 à 24 heures après la perfusion
$t_{1/2}$: Demi-vie d'élimination terminale
$V_{surf.}$: Volume de distribution en phase d'élimination terminale
CL : Clairance corporelle totale
* : Échantillons de plasma prélevés pendant 24 heures suivant la fin de la perfusion de 90 minutes
† : Échantillons de plasma prélevés pendant 48 heures suivant la fin de la perfusion de 90 minutes. En raison de la période de prélèvement plus longue, ces valeurs illustrent de façon plus précise les demi-vies terminales d'élimination de l'irinotécan et du SN-38.

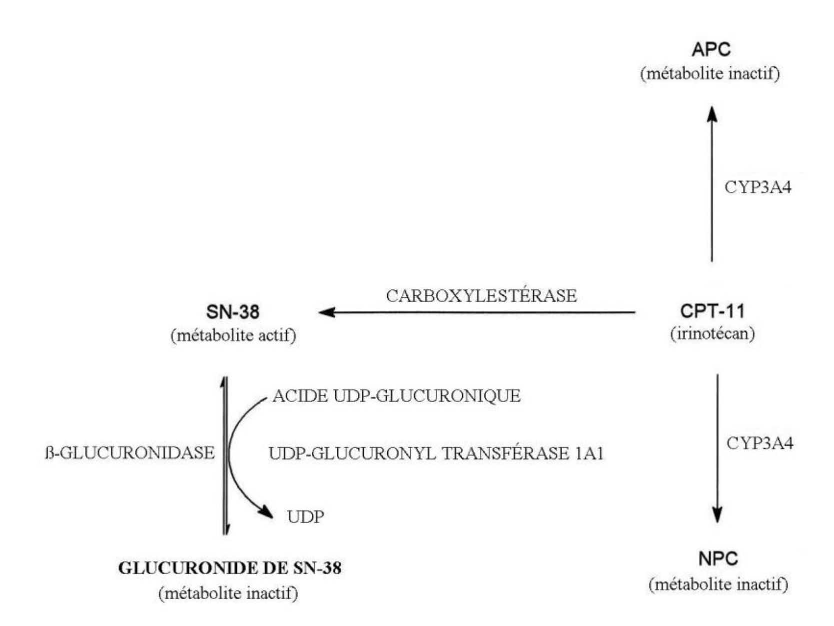
Dans l'intervalle posologique recommandé allant de 50 à 350 mg/m², l'ASC de l'irinotécan augmente de façon linéaire avec la dose. L'ASC du SN-38 augmente moins que proportionnellement avec la dose. Le pourcentage de liaison de l'irinotécan aux protéines plasmatiques est modéré (de 30 à 68 %). Le SN-38 se lie aux protéines plasmatiques chez l'être humain dans une proportion de 95 %, principalement à l'albumine.

Le devenir de toute la dose d'irinotécan administrée chez l'être humain n'est pas totalement connu. La biotransformation de l'irinotécan en SN-38 dépend essentiellement des carboxylestérases hépatiques. Ensuite, le SN-38 subit une conjugaison par l'UDP-glucuronyl transférase 1A1 (UGT1A1) pour former un glucuronide (glucuronide de SN-38). L'activité enzymatique de l'UGT1A1 est réduite chez les personnes présentant certains polymorphismes génétiques, comme UGT1A1*28. Environ 10 % de la population nord-américaine est homozygote pour l'allèle UGT1A1*28 (aussi appelé UGT1A1 7/7).

Au cours d'une étude prospective, durant laquelle l'irinotécan a été administré en monothérapie (350 mg/m²), une fois toutes les 3 semaines, les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 (UGT1A1 7/7) ont eu des expositions générales plus élevées au SN-38 que ceux qui étaient homozygotes pour l'allèle UGT1A1 de type sauvage (UGT1A1*1/*1)[10] (*voir les rubriques* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil circulatoire** *et* **EFFETS INDÉSIRABLES, Troubles sanguins**). L'excrétion urinaire de l'irinotécan (de 11 à 20 %), du SN-38 (< 1 %) et du glucuronide de SN-38 (3 %) est faible.

L'irinotécan est oxydé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) pour former 2 métabolites relativement inactifs : l'APC (7-éthyl-l0-[4-N-(5-acide aminopentanoïque)-l-

pipéridino]carbonyloxycamptothécine) et la NPC (7-éthyl-l0-(4 amino-1-pipéridino) carbonyloxycamptothécine), un métabolite moins important (*voir le schéma ci-dessous*).



Au cours d'une étude sur la pharmacocinétique de l'irinotécan, où les sujets ont reçu une dose initiale de 125 mg/m^2, la demi-vie terminale du médicament s'est révélée significativement supérieure sur le plan statistique chez les sujets de 65 ans ou plus comparativement aux patients de moins de 65 ans (6,0 heures versus 5,5 heures, respectivement). L'ASC_{0-24} , corrigée selon la dose, s'est révélée supérieure de 14,8 % et la C_{max} de 11,3 %, alors que la clairance s'est révélée inférieure de 17,5 % chez les sujets de 65 ans ou plus, comparativement aux patients de moins de 65 ans. En outre, l'ASC_{0-24} du SN-38 corrigée selon la dose s'est révélée supérieure de 11,2 % chez les sujets de 65 ans ou plus, comparativement aux patients de moins de 65 ans, mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

Dans une autre étude sur la pharmacocinétique menée en mode prospectif pour évaluer la toxicité de l'irinotécan en fonction de l'âge, aucune différence statistiquement significative n'a été décelée en ce qui a trait aux paramètres pharmacocinétiques de l'irinotécan entre les sujets de 65 ans ou plus et ceux de moins de 65 ans, après l'administration d'une seule dose de 125 mg/m^2. La C_{max} et l'ASC_{0-24} de l'irinotécan mesurées chez les patients de 65 ans ou plus se sont révélées inférieures de 0,7 % et de 0,3 %, respectivement, à celles mesurées chez les patients de moins de 65 ans. Chez les patients de 65 ans ou plus, la C_{max} et l'ASC_{0-24} du SN-38 se sont révélés inférieure de 1,8 % et supérieure de 0,8 %, respectivement, à celles mesurées chez les moins de 65 ans, alors que la C_{max} et l'ASC_{0-24} du SN-38 glucuronoconjugué se sont révélées inférieures de 1,0 % et de 3,1 %, respectivement, à celles mesurées chez les patients de moins de 65 ans.

Rien n'explique ces résultats contradictoires entre les 2 études. Il est conseillé cependant d'user d'une prudence particulière en clinique quand on administre de l'irinotécan aux personnes âgées

étant donné que parmi ce groupe d'âge, les effets toxiques du médicament risquent d'être moins bien tolérés. *Voir les rubriques* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** *et* **EFFETS INDÉSIRABLES – Aperçu des effets indésirables du médicament**.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance rénale

L'influence de l'insuffisance rénale sur le comportement pharmacocinétique de l'irinotécan n'a pas été officiellement étudiée.

Insuffisance hépatique

La clairance de l'irinotécan est réduite chez les patients dont la fonction hépatique est altérée, alors que l'exposition relative au métabolite actif SN-38 est accrue. L'intensité de ces effets est proportionnelle au degré d'insuffisance hépatique, tel qu'il est mesuré par les élévations des concentrations sériques de bilirubine totale et de transaminases (*voir les rubriques* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** *et* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Sexe

On n'a pas noté d'influence cliniquement importante liée au sexe sur le comportement pharmacocinétique de l'irinotécan; l'influence de l'appartenance ethnique n'a pas été étudiée.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température ambiante contrôlée allant de 15 à 30 ºC, à l'abri de la lumière. CAMPTOSAR (chlorhydrate trihydraté d'irinotécan) est offert en fiole de polypropylène de couleur ambrée ou en fiole de verre ambrée, sous emballage-coque pour éviter qu'elle ne se brise. Il est recommandé de conserver la fiole dans la boîte jusqu'au moment de l'utilisation. Il faut inspecter la fiole de verre CAMPTOSAR pour s'assurer qu'elle n'est pas endommagée ou qu'elle ne coule pas avant de la retirer de son emballage. Si la fiole semble brisée ou si elle fuit, ne pas ouvrir l'emballage-coque. Incinérer l'emballage sans l'ouvrir.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Comme pour les autres agents anticancéreux potentiellement toxiques, il faut faire preuve de prudence lors de la manipulation et de la préparation de solutions pour perfusion contenant CAMPTOSAR (chlorhydrate trihydraté d'irinotécan). La préparation de CAMPTOSAR doit s'effectuer dans une hotte à flux laminaire vertical. Il est recommandé de porter des gants, des lunettes de sécurité et des vêtements de protection. Si la solution de CAMPTOSAR entre en contact avec la peau, se laver la peau immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact avec les muqueuses, rincer abondamment à l'eau. Tous les déchets ayant été en contact avec CAMPTOSAR doivent être triés, placés dans un contenant hermétique et incinérés de façon appropriée.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

CAMPTOSAR (chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pour injection) est offert sous forme de solution aqueuse, transparente, jaune pâle et stérile. CAMPTOSAR est offert en fioles à usage unique dans les formats suivants :

300 mg dans 15 mL de solution
100 mg dans 5 mL de solution
40 mg dans 2 mL de solution

Un mL de solution contient 20 mg de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan, 45 mg de sorbitol, 0,9 mg d'acide lactique et de l'eau pour injection. Le pH peut être ajusté à une valeur située entre 3,0 et 3,8 avec de l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan

Nom chimique : Monochlorhydrate de 1,4′-bipipéridine-1′-carboxylate de (*S*)-4,11-diéthyl-3,4,12,14-tétrahydro-4-hydroxy-3,14-dioxo-1*H*-pyrano[3′,4:6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléin-9-yle trihydrate

Formule moléculaire : $C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

Formule développée :

CPT-11

Masse moléculaire : 677,19

Description : Poudre cristalline jaune ou jaune pâle, qui fond en se décomposant à 256,5 °C. Coefficient de partage en milieu acide (pH < 6) de 0,03 et en milieu alcalin (pH > 9) de 0,05.

Solubilité : Soluble dans l'eau, mais peu soluble dans les solvants organiques.

ESSAIS CLINIQUES

L'utilisation de CAMPTOSAR (chlorhydrate trihydraté d'irinotécan) associé au 5-FU, à la LV et employé seul a fait l'objet d'études cliniques (*voir la rubrique* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**). Le traitement d'association a été administré 1 fois par semaine et 1 fois toutes les 2 semaines, tandis que l'irinotécan employé seul l'a été 1 fois par semaine et 1 fois toutes les 3 semaines. Les études cliniques portant sur l'emploi de l'irinotécan en association et en monothérapie sont décrites ci-dessous.

Traitement de première intention du cancer métastatique du côlon ou du rectum

Les résultats de 2 études cliniques multicentriques, multinationales, de phase III, comparatives et avec répartition aléatoire appuient l'utilisation de CAMPTOSAR (chlorhydrate trihydraté d'irinotécan) en association avec le 5-FU et la LV pour le traitement de première intention du cancer métastatique du côlon ou du rectum. Pendant ces 2 études, l'association de CAMPTOSAR avec le 5-FU et la LV a été comparée à l'association 5-FU/LV. L'étude 1 visait à comparer l'association CAMPTOSAR/5-FU/LV administrée en bolus 1 fois par semaine à l'association standard 5-FU/LV administrée en bolus quotidien pendant 5 jours toutes les 4 semaines; cette étude comprenait par ailleurs un groupe recevant CAMPTOSAR seul 1 fois par semaine. L'étude 2 visait à évaluer 2 modes d'administration du 5-FU/LV par perfusion, avec ou sans CAMPTOSAR. Pendant ces 2 études, des médicaments tels que des antiémétiques, de l'atropine et du lopéramide ont été administrés en concomitance aux patients pour prévenir et/ou maîtriser les symptômes liés au traitement. Durant l'étude 2, on a administré une antibiothérapie prophylactique par une fluoroquinolone pendant 7 jours aux patients présentant une diarrhée persistant pendant plus de 24 heures malgré la prise de lopéramide ou si la diarrhée s'accompagnait de fièvre. Le traitement par une fluoroquinolone par voie orale a également été mis en route chez les patients dont le nombre de polynucléaires neutrophiles était inférieur à $500/mm^3$, même en l'absence de fièvre ou de diarrhée. Pendant ces 2 études, les patients ont également reçu une antibiothérapie par voie intraveineuse en cas de diarrhée persistante, de fièvre ou d'occlusion intestinale.

Dans le cadre des 2 études, CAMPTOSAR/5-FU/LV a produit une amélioration significativement plus importante des taux de réponse tumorale objective, de l'intervalle sans progression de la tumeur et du taux de survie que le 5-FU/LV employé seul. Ces différences quant à la survie ont été observées malgré le traitement de deuxième intention administré à la majorité des patients des 2 groupes, notamment lors du passage des groupes témoins aux schémas comprenant CAMPTOSAR. Durant les études 1 et 2, 56 et 34 %, respectivement, des patients qui avaient reçu l'association 5-FU/LV ont aussi reçu CAMPTOSAR en deuxième intention. Le tableau 10 décrit les caractéristiques des patients et les principaux résultats relatifs à l'efficacité.

Tableau 10. Schémas posologiques des traitements d'association : résultats des études

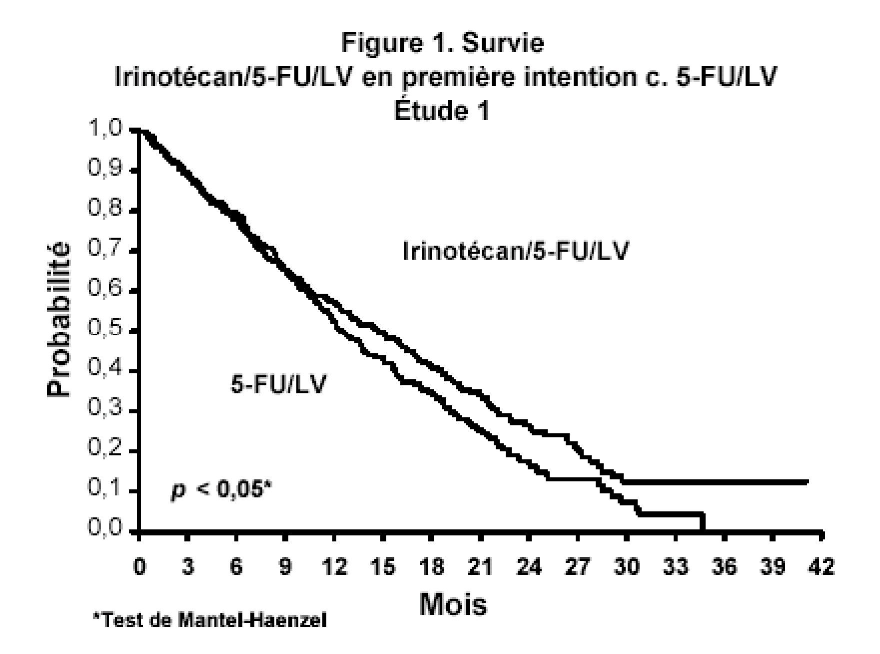
	Étude 1			Étude 2	
	CAMPTOSAR + 5-FU/LV en bolus, 1 f.p.s. x 4, toutes les 6 semaines	**5-FU/LV en bolus, 1 f.p.j. x 5, toutes les 4 semaines**	**CAMPTOSAR 1 f.p.s. x 4, toutes les 6 semaines**	**CAMPTOSAR + 5-FU/LV en perfusion**	**5-FU/LV en perfusion**
Nombre de patients	231	226	226	198	187
Données démographiques et administration du traitement					
Femme/Homme (%)	34/65	45/54	35/64	33/67	47/53
Âge médian en ans (valeurs extrêmes)	62 (25 - 85)	61 (19 - 85)	61 (30 - 87)	62 (27 - 75)	59 (24 - 75)
Indice fonctionnel (%)					
0	39	41	46	51	51
1	46	45	46	42	41
2	15	13	8	7	8
Tumeur primitive (%)					
Côlon	81	85	84	55	65
Rectum	17	14	15	45	35
Intervalle médian entre le diagnostic et la répartition aléatoire (mois, valeurs extrêmes)	1,9 (0 - 161)	1,7 (0 - 203)	1,8 (0,1 - 185)	4,5 (0 – 88)	2,7 (0 - 104)
Traitement adjuvant préalable par le 5-FU (%)					
Non	89	92	90	74	76
Oui	11	8	10	26	24
Durée médiane du traitement à l'étude[a] (mois)	5,5	4,1	3,9	5,6	4,5
Intensité de dose relative médiane (%)[a]					
Irinotécan	72	--	75	87	--
5-FU	71	86	--	86	93
Résultats relatifs à l'efficacité					
Tumeur objective confirmée Taux de réponse[b] (%)	39	21	18	35	22
	($p < 0,0001$)[c]			($p < 0,005$)[c]	
Intervalle médian sans progression de la tumeur[d] (mois)	7	4,3	4,2	6,7	4,4
	($p = 0,004$)[d]			($p < 0,001$)[d]	
Survie médiane (mois)	14,8	12,6	12	17,4	14,1
	($p < 0,05$)[d]			($p < 0,05$)[d]	

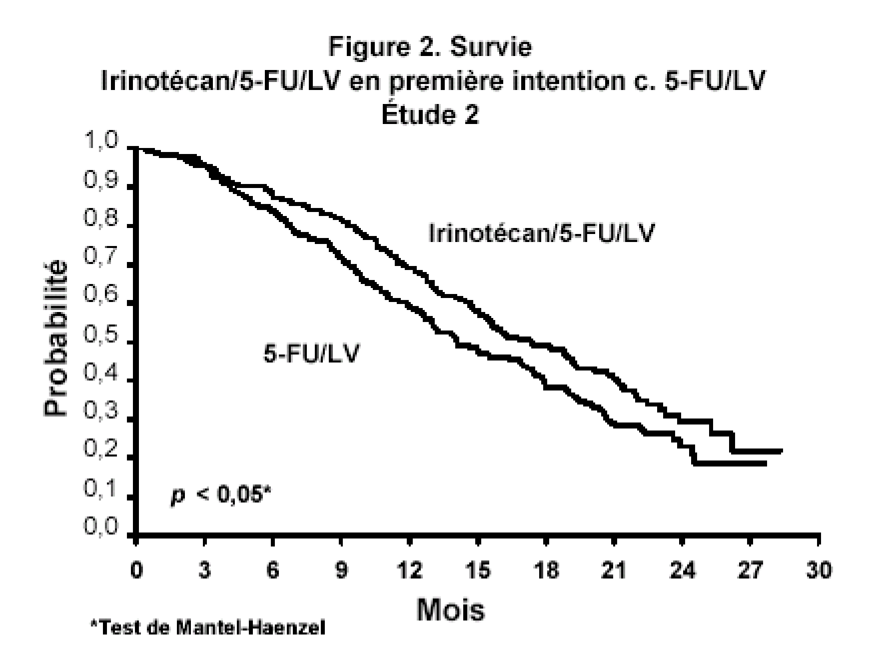
[a] Étude 1 : n = 225 (CAMPTOSAR/5-FU/LV), n = 219 (5-FU/LV), n = 223 (CAMPTOSAR)
Étude 2 : n = 199 (CAMPTOSAR/5-FU/LV), n = 186 (5-FU/LV)
[b] Confirmée $\geq$ 4 à 6 semaines après la première indication de réponse objective
[c] Test chi^2
[d] Test de Mantel-Haenzel
f.p.s. = fois par semaine

On a observé une amélioration au sein du groupe recevant le traitement d'association contenant CAMPTOSAR par rapport au groupe traité par le 5-FU/LV à l'évaluation des taux de réponse et de l'intervalle sans progression de la tumeur dans les sous-groupes stratifiés suivant certaines caractéristiques démographiques et pathologiques (âge, sexe, origine ethnique, indice

fonctionnel, stade du cancer dans les organes atteints, intervalle depuis le diagnostic du cancer, traitement adjuvant antérieur et résultats anormaux aux épreuves de laboratoire initiales).

Les figures 1 et 2 illustrent respectivement les courbes de survie de Kaplan-Meier obtenues chez les participants aux études 1 et 2 recevant les associations CAMPTOSAR/5-FU/LV et 5-FU/LV.





Les figures 3 et 4 illustrent respectivement les courbes de Kaplan-Meier relatives à l'intervalle sans progression de la tumeur obtenues chez les participants aux études 1 et 2 recevant les associations CAMPTOSAR/5-FU/LV et 5-FU/LV.

Figure 3. Intervalle sans progression de la tumeur (Étude 1)

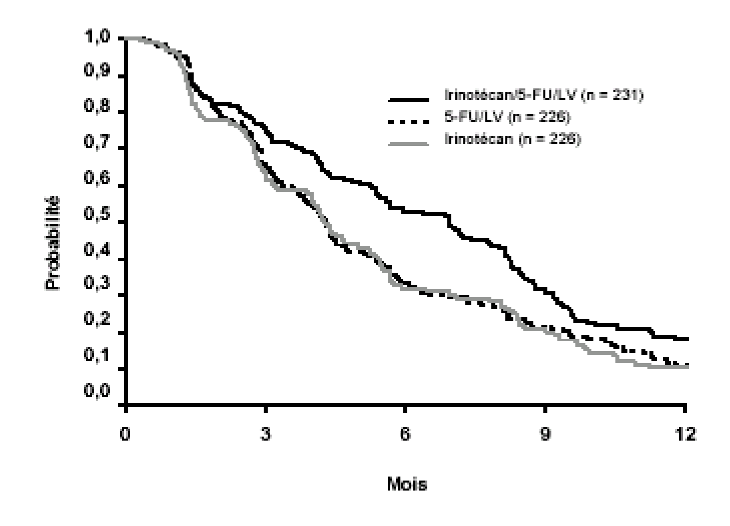
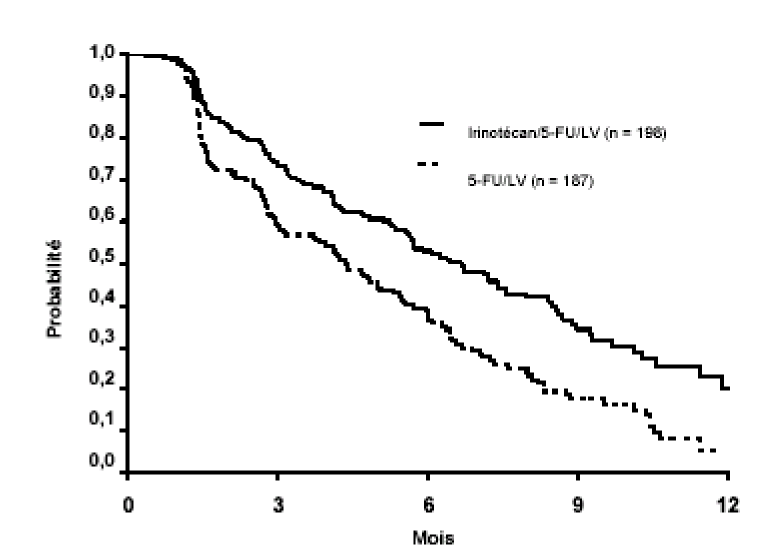


Figure 4. Intervalle sans progression de la tumeur (Étude 2)



On a utilisé un modèle de régression de Cox pour comparer l'effet du traitement par CAMPTOSAR/5-FU/LV à celui du 5-FU/LV sur l'intervalle sans progression de la tumeur et sur la survie, compte tenu de caractéristiques initiales préétablies. Les facteurs qui permettaient le mieux de prévoir une amélioration de la survie grâce à CAMPTOSAR/5-FU/LV étaient les suivants : un taux de lacticodéshydrogénase sérique normal et un meilleur indice fonctionnel.

Lors de l'étude 1, CAMPTOSAR/5-FU/LV s'est accompagné d'une baisse de 36 % du risque de progression tumorale ainsi que d'une baisse de 20 % du risque de mortalité par rapport au traitement par le 5-FU/LV. Lors de l'étude 2, CAMPTOSAR/5-FU/LV s'est accompagné d'une baisse de 42 % du risque de progression tumorale et d'une baisse de 23 % du risque de mortalité par rapport au traitement par le 5–FU/LV.

Dans le cadre des 2 études portant sur le traitement de première intention, on a utilisé le questionnaire sur la qualité de la vie (QLQ-C30) de l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer (OERTC). Au début du traitement, presque tous les participants (99 %) à l'étude 1 ont renvoyé le questionnaire dûment rempli. Pendant les 30 à 32 premières semaines de traitement, le pourcentage de questionnaires remplis aux évaluations prévues s'est situé entre 76 et 82 % chez les patients recevant CAMPTOSAR/5-FU/LV, et entre 77 et 97 % chez ceux qui recevaient le 5-FU/LV. Pour ce qui est de l'étude 2, le pourcentage de retour des questionnaires était de 83 % initialement, tandis que pendant les 28 premières semaines, il se situait entre 46 et 61 % chez les patients recevant CAMPTOSAR/5-FU/LV, et entre 46 et 60 % chez ceux qui recevaient le 5-FU/LV.

Durant l'étude 1, la douleur, le rôle fonctionnel et l'état de santé général ou la qualité de vie ont fait l'objet d'une étude prospective visant à évaluer l'effet du traitement à l'aide d'une analyse de la variance des évaluations répétitives. S'il manquait des données pendant le suivi à cause du

retrait de patients de l'étude, on se servait de la méthode d'imputation des données proposée par Zwinderman. D'après cette analyse, on n'a noté aucune différence significative entre le groupe traité par CAMPTOSAR/5-FU/LV et le groupe traité par le 5-FU/LV quant aux 3 paramètres considérés. Cependant, à l'analyse des pires scores, les variations moyennes de la douleur et du rôle fonctionnel étaient significativement plus favorables chez les patients traités par l'association CAMPTOSAR/5-FU/LV que chez ceux traités par l'association 5-FU/LV. On a également observé que l'accroissement des scores moyens attribués à la perte d'appétit était moins important chez ceux qui recevaient CAMPTOSAR/5-FU/LV plutôt que le 5-FU/LV. Des résultats comparables ont été obtenus lors de l'étude 2.

L'analyse des évaluations répétitives portant sur l'état de santé général ou la qualité de vie n'a démontré aucune différence statistiquement significative quant à l'effet du traitement, bien que l'évolution des scores sur l'échelle mesurant l'état de santé général ait eu tendance à être plus favorable dans le cas du traitement d'association contenant de l'irinotécan. S'il manquait des données à cause du retrait de patients de l'étude, le report en aval de la dernière observation (RADO) et la moyenne des pires scores des patients dont l'état évoluait ont permis de compléter les données.

On a observé une différence en faveur de CAMPTOSAR/5-FU/LV quant à l'intervalle avant la détérioration formelle de l'état de santé général par rapport à l'état initial. D'après cette analyse, le traitement par CAMPTOSAR/5-FU/LV a entraîné un allongement significatif de l'intervalle jusqu'à la baisse de 5 ou de 20 % de l'indice de l'état de santé général (test de Mantel-Haenzel; $p = 0,03$ et 0,04, respectivement). L'analyse de l'intervalle avant que l'indice de l'état de santé général baisse de 10 ou de 30 % a révélé des différences presque significatives (test de Mantel-Haenzel; $p = 0,06$ dans les 2 cas). L'intervalle médian jusqu'à la détérioration de l'indice fonctionnel était significativement plus long chez les patients traités par CAMPTOSAR/5-FU/LV que chez ceux qui ont été traités par le 5-FU/LV (11,2 et 9,9 mois respectivement; test de Mantel-Haenzel; $p = 0,046$). Les répercussions des effets indésirables de CAMPTOSAR associé ou non au 5-FU/LV sur la qualité de vie des patients n'ont pas été abordées dans le questionnaire.

Cancer métastatique du côlon ou du rectum récidivant ou évolutif

Schéma d'administration hebdomadaire

Les données provenant de 3 études ayant porté sur l'emploi de CAMPTOSAR en monothérapie chez 304 patients sont favorables à cette démarche dans le traitement du cancer métastatique du côlon ou du rectum qui récidive ou continue d'évoluer après un traitement à base de 5-FU. Tous les patients avaient un indice fonctionnel de 0 à 2, et de 0 ou 1 pour la majorité d'entre eux. Durant chacune des études cliniques, CAMPTOSAR a été administré par cycles répétés de 6 semaines, à raison d'une seule dose hebdomadaire pendant 4 semaines, suivies de 2 semaines de repos. Les doses initiales administrées étaient de 100, 125 et 150 mg/m^2.

Durant les 3 études, 193 des 304 patients ont d'abord reçu la dose initiale recommandée de 125 mg/m^2. Chez ces 193 patients, on a observé 2 réponses thérapeutiques complètes et 27 réponses partielles, pour un taux global de réponse de 15,0 % (intervalle de confiance à 95 %,

de 10,0 à 20,1 %). La majorité des réponses ont été observées pendant les 2 premiers cycles de traitement. La durée médiane de la réponse pour les patients qui avaient reçu la dose initiale de 125 mg/m^2 était de 5,8 mois (valeurs extrêmes de 2,6 à 15,1 mois). Chez un pourcentage supplémentaire de 53,4 % (103/193) des patients qui avaient reçu la dose initiale de 125 mg/m^2, on a observé la meilleure réponse définie par la stabilisation de la maladie selon des critères officiels.

La réponse à CAMPTOSAR a été observée chez des hommes et des femmes de tout âge. Ces patients ont répondu à CAMPTOSAR, que le traitement antérieur par le 5-FU ait été administré à titre de traitement adjuvant ou contre la maladie métastatique. Les patients souffrant d'un cancer du côlon ou du rectum ont répondu au médicament, et ces réponses ont été observées que les sujets aient présenté un ou plusieurs sièges de métastases.

La survie médiane, évaluée selon la méthode de Kaplan-Meier, chez les patients traités par la dose initiale de 125 mg/m^2 était de 8,9 mois (valeurs extrêmes de 0,3 à 33,4 mois). Chez la majorité des patients traités par CAMPTOSAR, le poids corporel est resté stable ou a augmenté, et l'indice fonctionnel s'est amélioré ou est resté le même. La majorité des patients qui avaient des symptômes liés à la tumeur et qui ont répondu au traitement ont vu leurs symptômes s'atténuer pendant le traitement par CAMPTOSAR.

Schéma d'administration toutes les 3 semaines

Les résultats de 2 études cliniques de phase III, multicentriques et avec répartition aléatoire appuient l'utilisation de CAMPTOSAR en présence de cancer métastatique du côlon ou du rectum qui a évolué après un traitement par le 5-FU. L'administration de CAMPTOSAR en deuxième intention, en association avec les meilleurs soins de soutien qui soient, a été comparée durant la première étude (V301) au recours aux meilleurs soins de soutien seulement et, durant la deuxième étude (V302), à la perfusion de 5-FU. Dans les 2 cas, le paramètre principal était le taux de survie. La répartition aléatoire a visé 535 patients recrutés dans 94 centres en Europe, au Moyen-Orient et en Afrique du Sud. CAMPTOSAR a été administré à une dose initiale de 350 mg/m^2 par perfusion de 90 minutes, 1 fois toutes les 3 semaines. Les patients âgés de 70 ans ou plus, ou dont l'indice fonctionnel était de 2 (suivant la classification de l'OMS), ont reçu une dose initiale de 300 mg/m^2. La plus forte dose totale autorisée s'élevait à 700 mg. La réduction de la dose et/ou le report de l'administration était autorisé en cas de signes de toxicité sanguine et/ou non sanguine grave survenant pendant le traitement. Les agents antiémétiques, l'atropine et le lopéramide ont été fournis au besoin. En cas de diarrhée tardive durant plus de 24 heures malgré l'administration de lopéramide, les patients ont reçu une antibiothérapie par une fluoroquinolone à titre préventif pendant 7 jours. Les patients devaient faire l'objet d'une évaluation de suivi toutes les 3 à 6 semaines pendant 1 an.

Les données montrent que CAMPTOSAR permet d'allonger la survie davantage que les meilleurs soins de soutien ou la perfusion de 5-FU, et ce, de façon significative ($p = 0{,}001$ et $p = 0{,}035$, respectivement). Les bienfaits se manifestent tôt et persistent pendant le suivi post-thérapeutique. Les taux de survie après 1 an sont respectivement de 36 et 14 % (CAMPTOSAR contre soins de soutien) et de 45 et 32 % (CAMPTOSAR contre perfusion de 5-FU). Les survies médianes s'établissent respectivement à 9,2 et 6,5 mois (CAMPTOSAR contre soins de soutien)

et à 10,8 et 8,5 mois (CAMPTOSAR contre perfusion de 5-FU). Durant ces études de phase III, la survie médiane et le taux de survie après 1 an chez les patients qui recevaient CAMPTOSAR toutes les 3 semaines se comparaient à ceux qui ont été observés lors des études de phase II portant sur des patients recevant CAMPTOSAR en deuxième intention suivant le schéma d'administration hebdomadaire élaboré en Amérique du Nord.

On a effectué plusieurs analyses de régression en vue d'évaluer l'incidence des caractéristiques initiales des patients (p. ex., l'indice fonctionnel) sur la survie. Une fois pondérée en fonction de ces caractéristiques, la survie des patients traités par CAMPTOSAR est demeurée significativement plus longue que celle des sujets témoins ($p = 0{,}001$ pour l'étude V301 et $p = 0{,}017$ pour l'étude V302).

Les paramètres de substitution relatifs à l'efficacité sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 11. Résultats des études portant sur l'administration toutes les 3 semaines

	V301		**V302**	
	CAMPTOSAR	**Soins de soutien**	**CAMPTOSAR**	**5-FU**
Survie médiane sans détérioration de l'indice fonctionnel (mois)	5,7[1]	3,3[1]	6,4	5,1
Survie médiane sans perte pondérale de plus de 5 % (mois)	6,4[2]	4,2[2]	8,9	7,4
Survie médiane sans symptôme (mois)	5,9	4,1	8,1	7
Survie médiane sans douleur (mois)	6,9[3]	2,0[3]	10,3	8,5
Survie médiane sans évolution (mois)	-	-	4,2[4]	2,9[4]
Réponse tumorale RC + RP + MS / ME	-	-	64 % / 36 %[5]	44 % / 56 %[5]

[1] $p = 0{,}0001$; [2] $p = 0{,}018$; [3] $p = 0{,}003$ [4] $p = 0{,}03$ [5] $p = 0{,}002$
RC : réponse complète; RP : réponse partielle; MS : maladie stable; ME : maladie évolutive

Les valeurs de tous les paramètres de substitution témoignent de différences avantageuses pour les groupes recevant CAMPTOSAR. Durant l'étude V301, ces différences étaient statistiquement significatives en ce qui a trait aux paramètres suivants : survie sans détérioration de l'indice fonctionnel, survie sans perte pondérale et survie sans douleur. Pendant l'étude V302, ces différences étaient significatives quant à la survie sans évolution et à la réponse tumorale.

Durant les 2 études avec répartition aléatoire portant sur le traitement de deuxième intention du cancer colorectal métastatique, on a utilisé le questionnaire sur la qualité de la vie (QLQ-C30) de l'OERTC. À chaque visite, les patients ont répondu à 30 questions (p. ex., « La douleur a-t-elle nui à vos activités quotidiennes? » [de 1 = pas du tout à 4 = énormément] ou « Avez-vous de la difficulté à marcher longtemps? » [Oui / Non]). Les réponses aux 30 questions ont été regroupées en 15 sous-échelles de 0 à 100. La sous-échelle relative à l'état de santé général a été créée à partir de 2 questions concernant l'impression de bien-être général ressentie par le patient au cours de la semaine précédente. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous d'après les pires scores obtenus depuis le début des études.

Tableau 12. Questionnaire QLQ-C30 de l’OERTC : Pire score moyen depuis le début de l’étude*
(Données issues de 2 études avec répartition aléatoire portant sur le traitement de deuxième intention)

Sous-échelle QLQ-C30	**Étude 1**			**Étude 2**		
	CAMPTOSAR	**MSS**†	**Valeur *p***	**CAMPTOSAR**	**5-FU**	**Valeur *p***
État de santé général	47	37	0,03	53	52	0,9
Échelles fonctionnelles						
Cognitive	77	68	0,07	79	83	0,9
Émotionnelle	68	64	0,4	64	68	0,9
Sociale	58	47	0,06	65	67	0,9
Physique	60	40	0	66	66	0,9
Rôle	53	35	0,02	54	57	0,9
Échelles des symptômes						
Fatigue	51	63	0,03	47	46	0,9
Perte d’appétit	37	57	0,001	35	38	0,9
Évaluation de la douleur	41	56	0,009	38	34	0,9
Insomnie	39	47	0,3	39	33	0,9
Constipation	28	41	0,03	25	19	0,9
Dyspnée	31	40	0,2	25	24	0,9
Nausées/Vomissements	27	29	0,5	25	16	0,09
Incidence financière	22	26	0,5	24	15	0,3
Diarrhée	32	19	0,01	32	22	0,2

† Meilleurs soins de soutien qui soient

* Pour les 5 sous-échelles fonctionnelles et la sous-échelle relative à l’état de santé général, les scores plus élevés indiquent une amélioration fonctionnelle, tandis que pour les 9 sous-échelles relatives aux symptômes, les scores plus élevés indiquent une aggravation des symptômes. Les scores attribués à chaque patient sur les sous-échelles ont été relevés à chaque visite jusqu’à ce que le patient abandonne l’étude.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Généralités

L'irinotécan et le SN-38 ont tous deux inhibé l'enzyme topoisomérase I isolée et se sont révélés actifs pendant les tests de cytotoxicité cellulaire et de lésion de l'ADN. Toutefois, l'activité de l'irinotécan est liée à sa transformation en SN-38. Dans les systèmes où la biotransformation de l'irinotécan en SN-38 est lente, la puissance d'action du SN-38 est nettement plus importante que celle de l'irinotécan. In vitro, la mort cellulaire due à l'irinotécan et au SN-38 dépendait dans une large mesure de la durée de l’exposition, ce qui est habituel pour les agents agissant spécifiquement sur la phase S. D’après les résultats d’études in vivo sur des modèles de tumeurs multirésistantes aux anticancéreux, la résistance croisée aux analogues de la camptothécine, dont l'irinotécan, était minime. L'irinotécan s'est révélé très actif chez des souris porteuses de tumeurs lorsqu'il était administré par voie intraveineuse, intrapéritonéale, orale ou sous-cutanée. L’administration de doses fractionnées (p. ex., 3 doses/jour tous les 4 jours) s’est révélée supérieure à celle d’une dose unique. Les schémas étalés sur une longue période et comportant de multiples cycles d’administration par voie intraveineuse, orale ou sous-cutanée étaient particulièrement efficaces.

L'efficacité de l'irinotécan a été étudiée sur un groupe de 7 xénogreffes de cancers humains. Les tumeurs ont été implantées par voie sous-cutanée à des souris sans thymus et le traitement a commencé lorsque le volume des tumeurs se situait entre 100 et 300 mm^3. On a obtenu une inhibition d’au moins 90 % de la croissance des tumeurs mammaires MX-1 et des adénocarcinomes gastriques St-15 après l’administration par voie i.v. d’irinotécan les jours 1, 5 et 9, et de la croissance des adénocarcinomes du côlon MX-1 Co-4 et des tumeurs spinocellulaires du poumon QG-56 après l’administration du produit par gavage 3 fois par jour à intervalles de 4 jours. Une rémission complète a été observée chez 100 % des souris porteuses de cancer MX-1 traitées par voie i.v. à raison de 200 mg/kg ou par gavage à raison de 400 mg/kg (dose totale). Une inhibition significative de la croissance a également été notée chez les souris porteuses d'un adénocarcinome gastrique SC-6. On a observé une activité minime chez les souris porteuses d'adénocarcinomes gastriques MKN-28 et MKN-45. L'administration i.v. intermittente de 3 doses s’est révélée plus efficace que celle d'une seule dose. L'activité de l'irinotécan s’est comparée favorablement à celle de la doxorubicine, du cisplatine et de la mitomycine étudiés en même temps.

Effets émétiques

Les effets émétiques de l'irinotécan et de ses métabolites U-101503, SN-38 et la chaîne latérale pipéridinopipéridine (PP) ont été étudiés après l’administration i.v. de doses uniques au chien beagle. Les doses administrées ont été les suivantes : irinotécan, de 20 à 40 mg/kg (8 chiens), SN-38, de 11,6 à 23,3 mg/kg (4 chiens), et PP, de 5 à 9,9 mg/kg (4 chiens). Les chiens ont été mis en observation pendant 9 jours après l'administration. L'irinotécan à raison de 20 mg/kg a entraîné des vomissements chez 5 des 6 chiens traités, 1 ou 2 minutes après l'administration. Au

cours des 9 jours d'observation, tous les chiens ont présenté de l'anorexie, de la diarrhée et des selles molles; ces symptômes sont survenus chez certains des chiens dès le 7e jour après l'administration de l'irinotécan. À la dose de 40 mg/kg d'irinotécan, les vomissements ont débuté au bout de 1 minute et 2 chiens sont morts 3 et 6 minutes après l'administration. Le SN-38 (11,6 mg/kg) et la PP (50 mg/kg) n'ont provoqué ni vomissements ni nausées chez les chiens.

Effets digestifs

La motilité gastro-intestinale était légèrement ralentie à la dose de 24 mg/kg et très ralentie à la dose de 80 mg/kg d'irinotécan chez les souris ayant survécu (5 souris sur 10 sont mortes). On n'a pas observé d'effet à des doses allant jusqu'à 8 mg/kg.

À des doses d'au moins 24 mg/kg, l'irinotécan a inhibé la vidange gastrique chez le rat. À la dose de 80 mg/kg, la sécrétion gastrique a cessé chez le rat. Une augmentation de la motilité gastrique et intestinale a été observée chez des chiens anesthésiés recevant de 0,24 à 2,4 mg/kg d'irinotécan.

Pharmacocinétique

Absorption

On a étudié le comportement pharmacocinétique de l'irinotécan, de son dérivé SN-38 et du SN-38 sodique administrés en dose unique chez le rat (de 1 à 40 mg/kg), la souris (de 10 à 40 mg/kg) et le chien beagle (10 mg/kg). Chez le rat, la clairance dépassait le débit plasmatique hépatique à la dose de 2 mg/kg (3,34 et 1,95 L/h/kg respectivement), mais sa chute à 1,42 L/h/kg à la dose de 40 mg/kg permet de croire à la saturation du métabolisme ou de l'excrétion. Lorsque la dose a été multipliée par 20 (passant de 2 à 40 mg/kg), l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques d'irinotécan en fonction du temps (ASC) a été multipliée par 47 et celle de son dérivé SN-38, par 5. Ainsi, l'exposition des rats à l'irinotécan augmente de façon plus que proportionnelle à la dose; toutefois, la capacité de transformation en SN-38 augmente de façon moins que proportionnelle à la dose dans la plage allant de 2 à 40 mg/kg. Chez la souris, la clairance plasmatique de l'irinotécan administré à raison de 10 mg/kg était de 3,38 L/h/kg, et était presque égale au débit plasmatique hépatique évalué (3 L/h/kg). À la dose de 40 mg/kg, la clairance est tombée à 1,82 L/h/kg. Chez le chien, la clairance de l'irinotécan (0,24 L/h/kg) et l'exposition au SN-38 ont été bien plus faibles que celles de doses équivalentes chez le rat ou la souris.

Distribution

Le devenir de l'irinotécan et du SN-38 marqués à la [^{14}C] camptothécine et de l'irinotécan marqué à la [^{14}C] pipéridinopipéridine a été étudié chez le rat. Les reins, les glandes surrénales, la thyroïde, les poumons, le pancréas, l'hypophyse et le foie ont été exposés aux plus forts taux de radiomarqueurs après l'administration d'une dose unique de 10 mg/kg d'irinotécan marqué à la [^{14}C] camptothécine. La radioactivité liée au [^{14}C] irinotécan a traversé la barrière placentaire chez la rate gravide et a été détectée également dans le lait des rates. La radioactivité dans tous

les tissus fœtaux était sous le seuil décelable 48 heures après l'administration de la dose. La radioactivité dans le lait, qui était de 45 µg-eq/mL 5 minutes après l'administration, avait diminué à 0,05 µg-eq/mL 24 heures après celle-ci. Le pourcentage de liaison des fractions aux protéines plasmatiques chez l'être humain allait de 30 à 43 % (irinotécan) et de 92 à 96 % (SN-38), la liaison se faisant en majeure partie à l'albumine sérique. Le pourcentage de liaison aux cellules sanguines chez le rat était de 29 et 76,7 % respectivement 5 minutes et 72 heures après l'administration de [^{14}C] irinotécan, alors qu'on n'a pas observé ce type de liaison après l'administration de [^{14}C] SN-38.

Biotransformation

L'irinotécan a été métabolisé en SN-38 actif dans les tissus du rat, de la souris, du chien et de l'être humain. À des doses presque égales de 10 mg/kg, les rapports entre les ASC relatives au SN-38 et à l'irinotécan étaient plus élevés chez la souris, puis (par ordre décroissant), chez le rat, l'être humain et le chien. Chez le rat, le SN-38 s'est conjugué avec l'acide glucuronique. Aucun signe d'induction ou d'inhibition du cytochrome P-450 par l'irinotécan n'a été observé. On pense que les estérases hépatiques jouent un rôle essentiel dans la formation du SN-38. Le métabolisme était limité chez le rat, l'irinotécan constituant 55 % de l'excrétion biliaire ou fécale des substances apparentées au médicament, et le SN-38 et le glucuronide de SN-38 constituant respectivement 22 et 9 % de ces substances. Un métabolisme important a été observé chez le chien, et moins de 6 % de la dose totale ont été récupérés dans les selles sous forme d'irinotécan et de SN-38. Plus de 60 % de la dose administrée chez le rat et le chien ont été éliminés par voie biliaire ou fécale.

Excrétion

La principale voie d'élimination chez le rat et le chien était biliaire, puis fécale, et de 67 à 77 % de la dose administrée sont éliminés par cette voie. La fraction récupérée dans les urines représente de 22 à 27 % de la dose. La radioactivité observée dans l'urine et les selles de 0 à 72 heures après l'administration i.v. d'une dose unique de [^{14}C] irinotécan chez le rat correspondait respectivement à 25 et 73 % en moyenne de la dose administrée. Après l'administration de [^{14}C] irinotécan (marqué à la PP), 41 et 55 % de la dose administrée ont été excrétés dans l'urine et les selles, respectivement. Dans les 48 heures suivant l'injection intraduodénale de bile provenant d'un rat ayant reçu du [^{14}C] irinotécan, 13 et 5 % de la dose ont été recyclés et excrétés dans la bile et l'urine, respectivement.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë				
Espèce/ Lignée	**N^bre/Sexe**	**Voie**	**DL_{50} (mg/kg)**	
			Mâle	**Femelle**
Souris/Slc:ddY	70 M, 70 F	i.v.	134,1	132,4
	80 M, 80 F	orale	1044,7	1212,6
Rat/Crj:CD	60 M, 60 F	i.v.	83,6	85,1
	80 M, 80 F	orale	866,9	1026,5
Chien/beagle	4 M, 4 F	i.v.	de 40 à 80	de 40 à 80

Chez les rongeurs, la toxicité aiguë se manifeste par des tremblements, des convulsions, une détresse respiratoire et la mort. La toxicité aiguë de l'irinotécan après l’administration orale d'une dose unique était de 8 à 10 fois moins importante qu'après l’administration i.v. d'une dose unique.

Les résultats d’études de toxicité portant sur l’administration répétée de doses multiples ont montré que l'irinotécan entraîne des vomissements, de l'anorexie, de l'alopécie, de la diarrhée, des selles molles, de l'anémie, une leucopénie et une thrombopénie. L'irinotécan a des effets sur les tissus à forte activité proliférative tels que la moelle osseuse, le thymus, la rate, les ganglions lymphatiques et les testicules.

Toxicité à long terme

Toxicité à long terme

Espèce/ Lignée	Nbre/ Sexe	Dose (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Période de rétablissement	Résultats/Observations
Rat/souche non précisée	70 M 70 F	0; 0,032; 0,16; 0,8; 4; 20 Adriacin = 0,8	i.v.	1 mois	--	Altérations toxiques observées dans la moelle osseuse, le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques. Les effets toxiques d'Adriacin (0,8 mg/kg/jour) étaient plus importants que ceux de 20 mg/kg/jour d'irinotécan. L'irinotécan était au moins 25 fois moins toxique qu'Adriacin. La dose sans effet a été évaluée à 0,8 mg/kg/jour.
Rat/Crj:CD	54 M	0; 20 Adriacin = 0,4	i.v.	28 jours	0, 2, et 4 semaines	Signes de toxicités : salivation, ↓ gain pondéral, ↓ consommation alimentaire, anémie, ↓ taux de lymphocytes et de protéines sériques. Également, signes de toxicité gastrique, rénale et testiculaire. La plupart des altérations dues à l'irinotécan ont cédé au cours des 4 semaines de rétablissement. Les effets toxiques d'Adriacin étaient moins réversibles, et irréversibles dans les reins et les testicules.
Rat/Crj:CD (SD)	150 M 150 F	0; 0,0064; 0,032; 0,16; 0,8; 4	i.v.	6 mois	1 mois	À la dose de 4 mg/kg/jour, les altérations observées étaient semblables à celles qui ont été relevées durant les études de 28 jours. La dose sans effet était de 0,16 mg/kg/jour chez les mâles et de 0,8 mg/kg/jour chez les femelles.
Rat/Crj:CD (SD) BR	90 M 90 F	0; 20 SN-38 = 0,019; 0,093; 0,464; 2,32; 11,6	i.v.	4 semain es	4 semaines pour le SN-38 à 11,6 seulement	Le SN-38 à 11,6 mg/kg/jour a entraîné des altérations nettes qui étaient semblables, quoique généralement moins marquées, à celles qui ont été observées chez les rats ayant reçu 20 mg/kg/jour d'irinotécan. La dose sans effet de SN-38 a été évaluée à 2,32 mg/kg/jour.
Chien/beagle	12 M	0,6; 2,5; 10 CPT = 2,5	i.v.	14 jours	--	On a observé des altérations dans les tissus et les organes en état de division et de prolifération. L'irinotécan était environ 4 fois moins toxique que le CPT. La dose sans effet de l'irinotécan a été évaluée à 0,6 mg/kg/jour.
Chien/beagle	18 F	Orale = 0; 6,25; 18,75; 25 i.v. = 2,5; 7,5	Orale i.v.	5 jours	8 jours	Toxicité comparable peu importe la voie d'administration. Pas de signe d'irritation gastro-intestinale après l'administration orale. L'absorption par voie orale était rapide avec un taux plasmatique notable à la plus faible dose. La toxicité (deux voies d'administration) était corrélée à l'ASC. Des signes de toxicité grave et la mort sont survenus à des doses de 7,5 mg/kg/jour (i.v.), et de 18,75 et 25 mg/kg/jour (orale). Les principaux tissus cibles étaient la moelle osseuse, le tube digestif et les tissus lymphoïdes.
Chien/beagle	12 M 12 F	0; 0,1; 0,4; 1,6	i.v.	28 jours	--	Altérations plus évidentes chez les mâles. Les organes atteints comprenaient la rate, le thymus, le foie, les ganglions lymphatiques mésentériques et les testicules. Également, diminution du taux de globules blancs, de lymphocytes et des protéines totales. La dose sans effet a été évaluée à 0,1 mg/kg/jour.
Chien/beagle	12 M 12 F	0; 0,1; 0,4; 1,6	i.v.	13 semai nes	--	Altérations histopathologiques dans le thymus, les ganglions lymphatiques, la rate, la trachée, les poumons, le tube digestif et la peau. La dose sans effet était inférieure à 0,1 mg/kg/jour.
Chien/beagle	12 M 12 F	0; 0,01; 0,1; 1	i.v.	26 semai nes	--	Altérations liées au traitement pour les 2 sexes : décoloration de la peau, alopécie, atrophie du thymus, selles molles, anémie et diminution du taux de protéines sériques totales. La dose sans effet a été évaluée à 0,01 mg/kg/jour.
Chien/beagle	12 F	A : 20 mg/kg 1 fois toutes les 2 semaines B : 10 mg/kg/jour, 1 jour/semaine pendant 2 semaines C : 4 mg/kg/jour durant 5 jours consécutifs pendant 2 semaines	i.v.	Schéma de 6 semain es	--	On a observé des vomissements, des selles molles, de la diarrhée et une anorexie pour tous les schémas posologiques. Des altérations sanguines, dont une diminution du taux de leucocytes et de plaquettes, ont également été notées. La gravité des altérations était maximale dans le groupe traité quotidiennement pendant 5 jours consécutifs (groupe C), puis dans le groupe A et le groupe B.

Reproduction et tératologie				
Type d'étude	**Espèce/ Lignée**	**Nbre/Sexe**	**Doses i.v. (mg/kg/jour)**	**Résultats/Observations**
Fertilité (Segment I)	Rat/Slc:SD	100 M/100 F	0; 0,24; 1,2; 6	On n'a pas observé d'effet significatif sur la fertilité ni sur la performance de reproduction générale aux doses allant jusqu'à 6 mg/kg/jour. On en conclut que la dose sans effet quant à la toxicité générale est de 0,24 mg/kg/jour pour les rats mâles et femelles, de 1,2 mg/kg/jour quant à la fertilité des mâles et des femelles et de 6,0 mg/kg/jour quant au développement du fœtus.
Embryotoxicité (Segment II)	Rat/Slc:SD Lapin/JW-NIBS	96 F 64 F	0; 0,24; 1,2; 6 0; 0,06; 0,6; 6,0	Tératogène à 6 mg/kg/jour chez la rate et la lapine. Chez la rate, les doses sans effet étaient de 1,2 et de 0,24 mg/kg/jour pour ce qui est de la toxicité maternelle et de la toxicité relative au développement fœtal, respectivement. Chez la lapine, les doses sans effet étaient de 0,6 et de 0,06 mg/kg/jour pour ce qui est de la toxicité maternelle et de la toxicité relative au développement fœtal, respectivement.
Périnatale, Postnatale (Segment III)	Rat/Slc:SD	100 F	0; 0,24; 1,20; 6,0	Aucune différence notable quant aux altérations morphologiques n'a été observée entre les groupes témoins et les groupes recevant l'irinotécan chez les fœtus de deuxième génération. La dose sans effet pour les rates et les ratons était de 1,2 mg/kg/jour.

Mutagénicité			
Type d'étude	**Espèces**	**Plage de concentration**	**Résultats**
Épreuve de mutation inverse (in vitro)	*S. typhimurium, E. coli*	156 – 5000 µg/plaque, U-101530 : 31-1000 µg/plaque	L'irinotécan et le SN-38 ne se sont pas révélés mutagènes dans le test d'Ames, avec ou sans activation métabolique, et ce, jusqu'aux concentrations maximales.
Test d'aberration chromosomique (in vitro)	Lignée cellulaire D-6 de hamster chinois	1,56 – 200 µg/mL, U-101503 : 0,0016-20 µg/mL	L'irinotécan et le SN-38 ont entraîné une augmentation significative du nombre d'aberrations chromosomiques, que ce soit avec ou sans activation métabolique.
Test du micronoyau (in vivo)	Souris	IP, 2,5-200 mg/kg	L'irinotécan a entraîné une augmentation significative, liée à la dose, du nombre de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques et une diminution du rapport réticulocytes/érythrocytes dans les cellules de la moelle osseuse.

Carcinogénicité

Aucune étude de longue durée portant sur la cancérogénicité de l'irinotécan n'a été menée. On a toutefois administré des doses de 2 mg/kg ou de 25 mg/kg à des rates par voie i.v. 1 fois par semaine pendant 13 semaines, suivies d'une période d'observation de 91 semaines. La variation de l'incidence des cas combinés de polypes du stroma de l'endomètre des cornes utérines et de sarcomes du stroma endométrial en fonction de la dose a révélé une tendance nettement linéaire.

Tolérabilité locale

La tolérabilité locale de l'irinotécan s'est révélée satisfaisante quand cet agent a été administré à des lapins par voie intramusculaire, par instillation oculaire ou par application sur la peau intacte ou abrasée. L'irritation intramusculaire provoquée par une dose de 20 mg d'irinotécan chez le lapin était moins forte que celle qui était provoquée par l'injection de 5 mg de doxorubicine.

Pouvoir antigénique

L'irinotécan ne s'est pas révélé antigénique chez la souris, mais a un pouvoir antigénique chez le cobaye et le lapin. Le SN-38 n'était antigénique ni chez la souris ni chez le cobaye. Le test

d'anaphylaxie générale active, le dosage immunoenzymatique (par la méthode ELISA) et le test d'anaphylaxie cutanée passive ont donné des résultats positifs en ce qui a trait à la chaîne latérale pipéridinopipéridine.

RÉFÉRENCES

I. Manipulation sans danger des agents cytotoxiques

1. Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. Guidelines for the handling and disposal of hazardous pharmaceuticals (including cytotoxic drugs). CSHP 1994:XIII:1-29. (Directives relatives à la manipulation et à la mise au rebut des produits pharmaceutiques dangereux [y compris les médicaments cytotoxiques])
2. AMA Council on Scientific Affairs. Guidelines for handling parenteral antineoplastics. *JAMA* 1985;253:1590-2.
3. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:1033-49.

II. Articles sélectionnés

1. Abigerges D, Armand J, Chabot GG, Da Costa L, Fadel E, *et al.* Irinotecan (CPT-11) high-dose escalation using intensive high-dose loperamide to control diarrhea. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(6):446-9.
2. Burke TG, Mi Z. The structural basis of camptothecin interactions with human serum albumin: impact on drug stability. *J Med Chem* 1994;37(1):40-6.
3. Crews KR, Stewart CF, Jones-Wallace D, Thompson SJ, Houghton PJ, Heideman RL, Fouladi M, *et al.* Altered irinotecan pharmacokinetics in pediatric high-grade glioma patients receiving enzyme-inducing anticonvulsant therapy. *Clin Cancer Res* 2002;8(7):2202-9.
4. de Forni M, Bugat R, Chabot GG, Culine S, Extra JM, Gouyette A, *et al.* Phase I and pharmacokinetic study of the camptothecin derivative irinotecan, administered on a weekly schedule in cancer patients. *Cancer Res* 1994;54(16):4347-54.
5. Denlinger CS, Blanchard R, Xu L, *et al*. Pharmacokinetic analysis of irinotecan plus bevacizumab in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 65:97-105.
6. Friedman HS, Petros WP, Friedman AH, Schaaf LJ, Kerby T, Lawyer J, Parry M, *et al.* Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. *J Clin Oncol* 1999;17(5):1516-25.
7. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton, RF, *et al*. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metatstatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:23-30.
8. Gupta E, Lestingi TM, Mick R, Ramirez J, Vokes EE, Ratain MJ. Metabolic fate of irinotecan in humans: correlation of glucuronidation with diarrhea. *Cancer Res* 1994;54;3723-5.
9. Haaz MC, Rivory LP, Riche C, *et al*. Metabolism of irinotecan (CPT-11) by human hepatic microsomes: Participation of cytochrome P-450 3A and drug interactions. *Cancer Res* 58:468-472, 1998.

10. Hamburg P, De Jong FA, Brandsma D, Verweij J and Sleijfer S. Irinotecan-induced central nervous system toxicity. Report on two case and review of the literature. *Acta Oncologica* 2008; 47(5):974-978.

11. Holm C, Covey JM, Kerrigan D, Pommier Y. Differential requirement of DNA replication for the cytotoxicity of DNA topoisomerase I and II inhibitors in Chinese hamster DC3F cells. *Cancer Res* 1989;49:6365-8.

12. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, *et al*. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 2004;22:1382-8.

13. Kawato Y, Aonuma M, Hirota Y, Kuga H, Sato K. Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of CPT-11. *Cancer Res* 1991;511(16):4187-91.

14. Kehrer DF, Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, Sparreboom A. Modulation of irinotecan metabolism by ketoconazole. *J Clin Oncol* 2002;20(14):3122-9.

15. Mathijssen RH, Sparreboom A, Dumez H, van Oosterom AT, de Bruijn EA. Altered irinotecan metabolism in a patient receiving phenytoin. *Anticancer Drugs* 2002;13(2):139-40.

16. Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(16):1247-9.

17. Maxwell A, Gellert M. Mechanistic aspects of DNA topoisomerases. *Adv Protein Chem* 1986;38:69-107.

18. McCune JS, Hawke RL, LeCluyse EL, Gillenwater HH, Hamilton G, Ritchie J, and Lindley C. In vivo and in vitro induction of human cytochrome P4503A4 by dexamethasone. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2000, Vol 68, No 4, pp 356-366.

19. McLeod HL, Parodi L, Sargent J, *et al*. UGT1A1*28, toxicity and outcome in advanced colorectal cancer: results from Trial N9741. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2006;24:151 (résumé).

20. Murry DJ, Cherrick I, Salama V, Berg S, Bernstein M, Kuttesch N, Blaney SM. Influence of phenytoin on the disposition of irinotecan: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(2):130-3.

21. Pazdur R *et al.* Age as a risk factor in irinotecan (CPT-11) treatment of 5-FU-refractory colorectal cancer. *Proc ASCO* 16:260a (1997).

22. Rendic S, DiCarlo F. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metabolism Reviews* 29 (1&2), 413-580 (1997).

23. Rothenberg ML, Kuhn JG, Burris HA, Nelson J, Eckardt JR, Tristan-Morales M, *et al*. Phase I and pharmacokinetic trial of weekly CPT-11. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2194-204.

24. Rothenberg ML, Eckardt JR, Kuhn JG *et al.* Phase II trial of irinotecan in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1128-1135.

25. Rowinsky EK, Grochow LB, Ettinger DS, Sartorius SE, Lubejko BG, Chen T, *et al.* Phase I and pharmacological study of the novel topoisomerase I inhibitor 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonyloxycamptothecin (CPT-11) administered as a ninety-minute infusion every 3 weeks. *Cancer Res* 1994;54:427-36.

26. Santos A, Zanetta S, Cresteil T, Deroussent A, Pein F, Raymond E, Vernillet L, Risse M-L, Boige V, Gouyette A, and Vassal G. Metabolism of irinotecan [CPT-11] by CYP3A4 and CYP3A5 in humans. *Clin Cancer Res* 6: 2012-2020, 2000.

27. Sasaki Y, Hakusui H, Mizuno S, Morita M, Miya T, Eguchi K, *et al.* A pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of CPT-11 and its active metabolite SN-38. *Jpn J Cancer Res* 1995;86:101-10.

28. Toffoli G, Cecchin E, Corona G, Russo A, *et al*. The role of UGT1A1*28 polymorphism on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3061-8.

29. Von Hoff DD *et al.* Irinotecan (CPT-11) therapy for patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CRC): overall results of FDA-reviewed pivotal US clinical trials. *Proc ASCO* 16:228a (1997).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

CAMPTOSAR
chlorhydrate trihydraté d'irinotécan

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de CAMPTOSAR pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de CAMPTOSAR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Le présent dépliant contient des renseignements utiles sur le médicament qu'on propose de vous administrer. Veuillez le lire attentivement avant de commencer le traitement par CAMPTOSAR.

N'oubliez pas que les autres médecins, pharmaciens ou infirmières que vous côtoyez peuvent ne pas être parfaitement au courant de votre état de santé ou de tous les effets secondaires des traitements que vous recevrez. C'est pourquoi vous devez conserver ce dépliant sur vous pour le montrer à votre médecin de famille, à l'infirmière qui vous soigne à la maison, au médecin de garde au service des urgences ou à tout autre professionnel de la santé appelé à s'occuper de vous.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
CAMPTOSAR (chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pour injection) est un agent chimiothérapique (médicament servant à traiter le cancer) :

- employé en association avec d'autres médicaments pour traiter les tumeurs du côlon et du rectum qui se sont disséminées dans d'autres parties du corps; et
- employé seul pour traiter les tumeurs du côlon et du rectum qui se sont disséminées dans d'autres parties du corps dans les cas où un traitement à base de 5-fluorouracile n'a pas été efficace.

Les effets de ce médicament :
CAMPTOSAR, comme la plupart des agents chimiothérapiques, agit en détruisant les cellules qui se divisent rapidement, comme les cellules cancéreuses. Dans certains types de cancers, la chimiothérapie peut servir à réduire la taille de la tumeur ou à empêcher celle-ci de grossir.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
Vous ne devez pas recevoir CAMPTOSAR si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique à l'irinotécan ou à tout ingrédient entrant dans la composition du produit (*voir ci-dessous*).
- vous souffrez d'intolérance héréditaire au fructose.

CAMPTOSAR ne doit pas être administré en concomitance avec certains antifongiques (kétoconazole, fluconazole, itraconazole).

L'ingrédient médicinal :
Un mL de CAMPTOSAR contient 20 mg de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan.

Les ingrédients non médicinaux importants :
CAMPTOSAR contient également du sorbitol et de l'acide lactique, et peut contenir de l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique (utilisés pour ajuster le pH).

La présentation :
CAMPTOSAR (chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pour injection) est offert sous forme de solution stérile, jaune pâle, en fioles à usage unique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

Il faut prendre CAMPTOSAR sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'administration des médicaments anticancéreux. L'usage de CAMPTOSAR peut entraîner des effets secondaires graves :

- Une diarrhée sévère, précoce ou tardive, qui peut causer la mort à la suite d'un état de désydratation (perte de liquide) et d'un déséquilibre des électrolytes (comme le sel);
- Une inflammation des intestins (typhlite et colite), un arrêt du fonctionnement des intestins (iléus) ou une perforation (formation d'un trou) dans la paroi de l'intestin grêle ou du gros intestin;
- Une baisse de la formation de globules sanguins causant une neutropénie (baisse du nombre de cellules immunitaires dans le sang).

AVANT de vous administrer CAMPTOSAR, votre médecin ou votre pharmacien doit savoir :

- si le nombre de vos globules sanguins est faible, à cause d'une moins grande capacité de votre moelle osseuse à produire des cellules sanguines;
- si vous êtes atteint d'une maladie du foie ou des poumons;
- si vous êtes atteint d'une maladie du cœur, si vous avez récemment fait une crise cardiaque ou si votre rythme cardiaque est irrégulier;
- si vous prenez d'autres médicaments (y compris des laxatifs ou des diurétiques) ou si vous avez déjà reçu CAMPTOSAR ou d'autres médicaments contre le cancer;
- si vous prenez des antibiotiques, des antifongiques (p. ex., kétoconazole), des médicaments pour le cœur (bloqueurs des canaux calciques), des anticonvulsivants (p. ex., phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) du sulfate d'atazanavir (médicament anti-VIH) ou des produits naturels (p. ex., millepertuis);
- si vous souffrez de diarrhée, de constipation ou avez de la difficulté à manger et à boire;
- s'il existe la moindre possibilité que vous puissiez tomber

enceinte; demandez à votre médecin quelle méthode contraceptive vous pouvez utiliser durant le traitement par CAMPTOSAR. Si vous tombez enceinte pendant le traitement, avertissez-en immédiatement votre médecin; CAMPTOSAR peut être nocif pour l'enfant à naître.
- si vous allaitiez avant le traitement, vous devrez cesser l'allaitement avant de commencer à recevoir CAMPTOSAR. Le pédiatre de votre enfant peut vous recommander la préparation maternisée qui conviendra le mieux à ce dernier;
- si vous désirez avoir un enfant plus tard;
- si vous souffrez de colite (inflammation de l'intestin) ou d'occlusion intestinale (absence de transit intestinal ou de selles);
- si vous recevez ou avez déjà reçu une radiothérapie;
- si vous êtes diabétique.

Tout homme recevant de l'irinotécan doit parler à son médecin des méthodes contraceptives efficaces qui s'offrent à lui.

Avant de recevoir CAMPTOSAR, discutez avec votre médecin pour savoir quels seront les tests nécessaires avant et pendant le traitement. Votre médecin prescrira des analyses sanguines afin de vérifier votre numération globulaire (nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes dans votre sang) ainsi que l'examen de vos fonctions cardiaque et hépatique, la réalisation de radiographies ou d'autres tests. Ces tests permettront de préciser votre état actuel, et leurs résultats seront comparés à ceux des tests menés plus tard.

Serai-je en mesure de travailler?
Certains patients travaillent à temps plein, d'autres à temps partiel et d'autres encore attendent la fin de la chimiothérapie pour retourner au travail. Votre capacité de travailler pendant le traitement dépend du genre d'emploi que vous occupez et des effets secondaires que vous éprouvez.

Pourrai-je conduire une voiture ou utiliser des machines?
Bon nombre des effets secondaires de CAMPTOSAR, comme la fatigue et les altérations de la vision, peuvent réduire votre capacité de conduire une voiture ou de faire fonctionner une machine. Portez attention aux effets du médicament sur vous, et évitez de conduire une voiture, d'utiliser une machine ou d'effectuer toute autre activité qui exige de la vigilance ou une vision précise.

Que se passera-t-il après le traitement?
Quand vous aurez reçu toutes les séances de chimiothérapie, votre médecin vous verra régulièrement pour s'assurer que le cancer n'a pas récidivé.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments (prescrits ou en vente libre), produits à base d'herbes médicinales et aliments peuvent aggraver les effets secondaires causés par CAMPTOSAR ou peuvent réduire l'efficacité de CAMPTOSAR.

Si vous prenez un des médicaments suivants, ou n'importe quel autre médicament, dites-le à votre médecin avant le début du traitement :
- antibiotiques (p. ex., ciprofloxacine, norfloxacine, clarithromycine, érythromycine, azithromycine, rifampine);
- antifongiques (p. ex., kétoconazole, fluconazole, itraconazole);
- médicaments pour le cœur (bloqueurs des canaux calciques, tels que le vérapamil, le diltiazem, la nifédipine);
- anticonvulsivants (antiépileptiques [p. ex., phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine]);
- sulfate d'atazanavir (médicament anti-VIH).

Certains suppléments ou herbes médicinales telles que le millepertuis, pourraient diminuer l'efficacité de CAMPTOSAR dans le traitement de votre cancer. Si vous prenez un de ces médicaments, parlez-en à votre médecin.

Ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant votre traitement par CAMPTOSAR.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :
Le médecin décidera de la dose et de la durée du traitement en tenant compte des objectifs thérapeutiques, des médicaments que vous recevez et de votre réponse à ces médicaments.

Habituellement, la chimiothérapie s'administre par cycles entrecoupés de périodes de repos. Ces périodes de repos donnent à l'organisme la possibilité de produire de nouvelles cellules saines et de récupérer entre les traitements. Il se peut que vous receviez 1 dose de CAMPTOSAR toutes les semaines pendant 4 semaines, soit les jours 1, 8, 15 et 22 du cycle, qui sera suivi d'une période de repos de 2 semaines. Vous pourriez aussi recevoir CAMPTOSAR 1 fois toutes les 2 semaines, soit les jours 1, 15 et 29 du cycle, qui sera suivi d'une période de repos de 1 semaine. Il est également possible que vous receviez CAMPTOSAR 1 fois toutes les 3 semaines. Le cycle choisi dépend de votre état de santé et des autres agents chimiothérapiques que vous recevez. Ne sautez pas de doses et ne modifiez pas le traitement sans consulter le médecin.

Il est très important que vous vous présentiez toujours aux rendez-vous fixés pour des examens médicaux ou des épreuves de laboratoire, comme vous l'indiquera votre médecin ou l'infirmière.

Comment administre-t-on CAMPTOSAR?
Vous recevrez CAMPTOSAR dans une veine du bras (par voie intraveineuse, ou i.v.), habituellement à l'hôpital, en consultation

externe ou en clinique. Pour vous administrer CAMPTOSAR, le médecin ou l'infirmière introduira une aiguille fine ou un tube en plastique très mince (dispositif de perfusion) dans une de vos veines afin de vous administrer une solution contenue dans un sac de plastique.

S'il faut vous injecter le produit plusieurs fois en quelques semaines ou quelques mois, votre médecin peut mettre en place un cathéter (tube mince) ou une chambre d'injection dans une de vos grosses veines, pour le laisser en place aussi longtemps que nécessaire afin de vous simplifier la vie. Les médicaments seront alors administrés dans le cathéter ou la chambre d'injection plutôt que directement dans une veine.

Il faut habituellement 90 minutes pour injecter CAMPTOSAR. Cependant, si on vous administre d'autres médicaments avant ou après, le traitement complet peut prendre plus de temps. Si on vous administre un médicament contre les nausées, vous recevrez probablement celui-ci en premier. Ensuite, vous recevrez les autres médicaments par perfusion, dont CAMPTOSAR, les uns après les autres.

Surdose

En cas de surdose, vous pourriez éprouver des effets secondaires accrus. Si vous pensez avoir reçu une surdose, communiquez sans attendre avec le médecin ou avec une infirmière ou encore, avec le service des urgences de l'hôpital le plus près ou le centre antipoison de votre région.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, CAMPTOSAR peut causer des effets secondaires. Chaque personne réagit différemment à la chimiothérapie, et les patients n'ont pas tous les effets secondaires attendus.

Les agents chimiothérapiques agissent en détruisant les cellules qui se multiplient le plus rapidement dans l'organisme, en particulier les cellules cancéreuses et certaines cellules saines. Les cellules saines qui croissent très rapidement se trouvent dans la moelle osseuse, la muqueuse de la bouche, l'estomac et les follicules pileux. Étant donné que la chimiothérapie peut affecter ces cellules, des effets secondaires peuvent survenir. Les effets secondaires les plus fréquents sont la diarrhée, la baisse du nombre de globules blancs (risque accru d'infection), la baisse du nombre de globules rouges (anémie), les nausées et les vomissements, et la chute des cheveux. Ces effets secondaires disparaissent habituellement après la fin du traitement. Normalement, le nombre de globules blancs remonte avant le prochain cycle de chimiothérapie, et de nouvelles cellules sont produites. Les cheveux recommenceront à pousser après la fin de la chimiothérapie.

Parmi les autres effets secondaires possibles, mais plus rares, mentionnons la crise cardiaque, l'accident vasculaire cérébral ou la formation d'un caillot de sang (thromboembolie). Le type d'effets secondaires, de même que la fréquence et l'intensité de ces effets peuvent dépendre de la dose administrée ou du schéma chimiothérapique employé. Si les effets secondaires vous incommodent beaucoup, appelez votre médecin ou votre infirmière. Ils pourront vous proposer des médicaments ou d'autres méthodes pour prévenir ou soulager vos malaises.

Avertissez immédiatement votre médecin, le pharmacien ou l'infirmière du service d'oncologie si vous ressentez l'un ou l'autre des symptômes ci-après *pendant le traitement ou dans les quelques heures qui suivent* :

- écoulement nasal, larmoiements, salivation excessive;
- diarrhée et/ou crampes d'estomac;
- nausées ou vomissements;
- transpiration abondante;
- bouffées de chaleur (sensation de chaleur et rougeur du visage et du cou);
- troubles visuels;
- douleur ou sensation de brûlure au moment de l'injection.

N'attendez pas que le traitement soit terminé pour avertir le médecin. Ce dernier peut vous donner un médicament pour soulager ces symptômes. Il se peut également qu'il vous donne un médicament avant ou après les prochains traitements afin de prévenir ces symptômes.

Vous devez communiquer immédiatement avec le médecin, le pharmacien ou l'infirmière du service d'oncologie si vous ressentez l'un ou l'autre des symptômes ci-après à n'importe quel moment après avoir reçu le traitement par CAMPTOSAR :

- vous avez la diarrhée pour la première fois pendant le traitement;
- vous avez des selles noires ou sanguinolentes;
- vous avez des symptômes de déshydratation (perte de liquides), comme des vertiges, des étourdissements ou un évanouissement. Votre peau semble rougie, sèche ou pâle; vous urinez peu; vous vous sentez irritable ou désorienté. Si vous avez la diarrhée ou que vous vomissez souvent, vous pouvez devenir déshydraté;
- vous êtes essoufflé et vous faites de la rétention d'eau (par exemple, gonflement des chevilles);
- votre température corporelle dépasse les 38 °C (100 °F) ou vous avez d'autres signes d'infection;
- vous avez de la difficulté à parler, votre voix a changé ou encore votre langue ou votre bouche est engourdie;
- vous n'arrivez pas à prendre des liquides à cause des nausées ou des vomissements ou vous vomissez pendant plus de 12 heures ou continuez d'avoir des nausées ou des vomissements bien que vous ayez pris des antinauséeux;
- vous n'arrivez pas à maîtriser la diarrhée pendant 24 heures;
- vous prenez du lopéramide depuis 24 heures et avez encore la diarrhée;
- vous saignez facilement ou vous vous faites des bleus facilement;
- vous avez de nouvelles éruptions ou démangeaisons;
- vous avez une douleur au point d'injection de CAMPTOSAR.

DIARRHÉE

La diarrhée est un effet indésirable souvent lié au traitement que vous allez recevoir. CAMPTOSAR peut provoquer une diarrhée précoce ou tardive. La diarrhée précoce survient pendant l'administration de CAMPTOSAR ou au cours des 24 heures qui

suivent. La diarrhée tardive survient plus de 24 heures après l'administration de CAMPTOSAR. Même si les 2 formes peuvent être graves, la diarrhée tardive peut s'aggraver en peu de temps et entraîner une déshydratation qui peut exiger l'hospitalisation ou entraîner une infection. C'est pourquoi vous devez vérifier si vous avez ou non la diarrhée chaque fois que vous allez à la selle et prendre les médicaments fournis par le médecin, le pharmacien ou l'infirmière du service d'oncologie afin de maîtriser les symptômes de la diarrhée.

Vous souffrez de diarrhée si vous avez des selles molles, semi-moulées ou liquides, si vous allez à la selle plus souvent que d'habitude ou si vous avez du mal à contrôler vos intestins parce que le besoin d'aller aux toilettes est trop pressant. Le lopéramide est un médicament pouvant réduire la gravité de la diarrhée. Vous devez commencer à prendre ce médicament dès que vous remarquez les premiers signes de diarrhée (selles molles ou plus fréquentes que d'habitude). Cependant, ne prenez jamais de lopéramide pour prévenir la diarrhée.

Vous devez prendre le lopéramide de la façon suivante : 4 mg (2 comprimés) dès les premiers signes de diarrhée, puis 2 mg (1 comprimé) toutes les 2 heures jusqu'à ce que la diarrhée soit disparue depuis au moins 12 heures. Pendant la nuit, vous pouvez prendre 4 mg (2 comprimés) de lopéramide toutes les 4 heures. La dose recommandée ci-dessus pour traiter la diarrhée est plus forte que la dose habituelle de lopéramide. De plus, vous devez vous efforcer de boire beaucoup de liquides clairs (p. ex., eau, jus de pomme, bouillon, boissons pour sportifs, boissons gazeuses dégazées) afin d'éviter la déshydratation. Vous ne devez pas prendre du lopéramide pendant plus de 48 heures consécutives.

La diarrhée associée aux nausées et/ou aux vomissements exige une attention particulière. En effet, les vomissements peuvent vous empêcher de garder les liquides nécessaires à votre réhydratation. Par conséquent, vous pourriez vous exposer à une déshydratation profonde qui pourrait entraîner de graves complications, même la mort. Si la diarrhée et les vomissements simultanés durent plus de 12 heures, il faudra évaluer votre état afin de décider s'il faut vous administrer des liquides par voie intraveineuse pour vous réhydrater**.**

La diarrhée associée à la fièvre exige également une attention particulière. Elle peut être le signe d'une infection qui pourrait entraîner de graves complications, même la mort. Si vous faites de la fièvre et avez la diarrhée, vous devez rapidement vous faire examiner pour qu'on vérifie s'il faut vous administrer des antibiotiques par voie intraveineuse.

La diarrhée qui dure plus de 24 heures malgré l'emploi du lopéramide est également un effet préoccupant, même si vous n'avez pas de nausées, de vomissements ou de fièvre. Si elle se prolonge, la diarrhée peut vous exposer à la déshydratation ou à l'infection et peut exiger l'administration de liquides et d'antibiotiques par voie intraveineuse. Si la diarrhée ne cesse pas au bout de 24 heures, vous devez vous faire examiner.

Suivant les circonstances, le médecin peut décider de vous faire prendre un antibiotique pendant plusieurs jours afin de vous aider à éviter l'infection qui pourrait accompagner la diarrhée. Il pourrait également vous demander de vous rendre à la clinique ou au service des urgences pour vous faire examiner.

NAUSÉES ET VOMISSEMENTS

L'intensité des nausées et des vomissements varie grandement d'une personne à une autre. Les nausées et les vomissements peuvent être légers chez certaines personnes et intenses chez d'autres pendant une courte période après le traitement. Ils peuvent commencer immédiatement après la chimiothérapie ou plusieurs heures après celle-ci, et peuvent durer plusieurs jours. Comme on l'a dit plus tôt, les vomissements peuvent devenir intenses au point d'entraîner la déshydratation et d'exiger l'administration de liquides par voie intraveineuse ou l'hospitalisation. De plus, ils peuvent vous empêcher de garder les médicaments que vous prenez par la bouche (comme le lopéramide en cas de diarrhée).

Votre médecin peut vous donner des médicaments pour prévenir les nausées ou en réduire l'intensité. Voici des conseils pour vous aider à réduire les nausées.

- Mangez plusieurs repas légers ou collations durant la journée, au lieu de prendre 2 ou 3 gros repas.
- Consommez des aliments froids ou à la température ambiante.
- Évitez les aliments frits, épicés, gras ou sucrés.
- Évitez les odeurs qui peuvent vous incommoder comme les odeurs de cuisson, la fumée de cigarette, les gaz d'échappement de voiture ou les parfums.
- Asseyez-vous bien droit après avoir mangé; ne vous allongez pas pendant au moins 2 heures.
- Portez des vêtements amples, particulièrement autour de la taille.
- Essayez de boire des liquides clairs (eau, boisson gazeuse diluée, jus de pomme, bouillon) ou de laisser fondre des sucettes glacées, de la glace concassée, ou des bonbons à la menthe ou acidulés dans votre bouche (évitez les bonbons acidulés si vous avez des plaies dans la bouche).
- Mangez une collation légère quelques heures avant la chimiothérapie.

Si, malgré ces suggestions et le médicament antinauséeux, vous continuez d'avoir mal au cœur ou vomissez, parlez-en à votre médecin. Si les nausées et les vomissements deviennent si intenses que vous n'arrivez plus à garder les antinauséeux ou d'autres médicaments, vous devez communiquer avec votre médecin ou vous rendre au service des urgences.

AUTRES PROBLÈMES INTESTINAUX

Des cas de colite, parfois accompagnée de douleurs abdominales et/ou de sang dans les selles, ont été observés. De rares cas d'occlusion intestinale ont également été signalés. Si l'un ou l'autre de ces effets se manifeste, veuillez consulter votre médecin.

INFECTION

Le nombre de globules blancs peut être faible 1 ou 2 semaines après le cycle de chimiothérapie. C'est à ce moment que vous êtes le plus à risque d'infection. En effet, les globules blancs défendent l'organisme contre les infections. Quand ils sont très peu nombreux, ils peuvent ne pas arriver à combattre l'infection. Il est donc important que vous reconnaissiez les signes d'infection afin de consulter le médecin avant que l'infection ne s'aggrave. Voici ces signes :

- fièvre de plus de 38 °C (100 °F);
- frissons ou sueurs;
- mal de gorge ou toux;
- rougeur ou enflure autour d'une coupure, d'une plaie ou d'un cathéter;
- sensation de brûlure en urinant;
- démangeaisons ou pertes vaginales inhabituelles.

Votre médecin peut vous prescrire des antibiotiques à prise orale (c.-à-d. devant être pris par la bouche) pour vous aider à éviter les infections durant la chimiothérapie. Il peut aussi vous donner un médicament qui stimulera la croissance de vos globules blancs. En cas d'infection, il se peut qu'il vous fasse hospitaliser brièvement pour qu'on vous administre des antibiotiques par voie intraveineuse.

Quelques conseils pour vous aider à prévenir les infections

- Lavez-vous les mains souvent. Utilisez ensuite une lotion pour empêcher votre peau de se dessécher et de se fendiller.
- Prenez un bain ou une douche tous les jours ou tous les 2 jours.
- Prenez garde de ne pas vous couper quand vous utilisez un couteau, des ciseaux, un rasoir ou tout autre objet tranchant.
- Tenez-vous loin des personnes malades.
- Demandez à quelqu'un de nettoyer pour vous la litière du chat, la cage de l'oiseau ou l'aquarium.
- Prenez des repas bien équilibrés.

CRISE CARDIAQUE, ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL OU FORMATION D'UN CAILLOT DE SANG

Ces manifestations graves sont rares au cours d'un traitement par CAMPTOSAR, mais elles peuvent survenir tant chez les patients qui présentent des facteurs de risque connus de maladie cardiaque ou de formation de caillots que chez des patients n'ayant aucun de ces facteurs de risque. Ces manifestations peuvent menacer la vie ou être mortelles. L'un ou l'autre des symptômes ci-après pourrait être le signe d'une crise cardiaque, d'un accident vasculaire cérébral ou de la formation d'un caillot de sang :

- aggravation des douleurs thoraciques reliées à l'angine;
- douleurs thoraciques et/ou difficulté à respirer pour la toute première fois;
- perte de vision soudaine, difficulté à parler, paralysie soudaine ou perte de sensibilité d'un seul côté du corps;
- enflure d'une jambe (cela peut signifier qu'un caillot de sang s'est formé; une telle situation vous expose à des complications encore plus graves);
- si vous portez un cathéter veineux central, l'enflure du bras ou du cou, du côté du cathéter (signe possible d'un caillot).

Si vous éprouvez l'un ou l'autre de ces symptômes, vous devez obtenir des soins médicaux sans attendre.

ANÉMIE

Les agents chimiothérapiques affectent votre moelle osseuse, où sont formés les globules rouges du sang. Les globules rouges apportent l'oxygène aux muscles et aux autres tissus de l'organisme. Lorsqu'ils sont trop peu nombreux, les muscles et autres tissus de l'organisme ne reçoivent pas tout l'oxygène dont ils ont besoin pour s'acquitter de leurs fonctions, et vous vous sentez fatigué. Si le nombre des globules rouges descend vraiment trop, vous pouvez également vous sentir faible, étourdi ou essoufflé. Ces symptômes sont ceux de l'anémie. Si vous éprouvez de tels symptômes, dites-le à votre médecin ou à l'infirmière qui s'occupe de vous. Le médecin pourra vous prescrire un médicament contre l'anémie due à la chimiothérapie. Ne prenez pas de comprimés de fer sans en parler d'abord à votre médecin; en effet, il se peut que ces comprimés soient inefficaces contre l'anémie due à la chimiothérapie et qu'ils aggravent les nausées.

FATIGUE

La fatigue est un des effets secondaires le plus souvent liés à la chimiothérapie. De nombreux autres facteurs comme le stress, le régime alimentaire, le rythme veille-sommeil et l'âge peuvent aussi causer de la fatigue. Chez certains, la fatigue commence à disparaître 2 ou 3 mois après la fin de la chimiothérapie. Voici des conseils pour vous aider à vous sentir moins fatigué.

- Planifiez vos activités. Reposez-vous entre les périodes d'activité.
- Dressez la liste des choses que vous avez à faire, en les plaçant par ordre d'importance. Limitez-vous aux points indispensables de la liste. Remettez les autres tâches à plus tard.
- Demandez à vos proches et à vos amis de vous aider avec les travaux ménagers ou d'autres tâches, ou encore en vous offrant de vous conduire. Par exemple, demandez à un(e) ami(e) de faire quelques courses pour vous lorsqu'il (elle) va au supermarché.
- Adoptez une alimentation bien équilibrée.
- Faites régulièrement des exercices légers.

CHUTE DES CHEVEUX

La chute des cheveux est fréquente durant la chimiothérapie. Toutefois, elle est temporaire, et les cheveux recommencent habituellement à pousser dans les 2 ou 3 mois qui suivent la fin du traitement.

De nombreuses personnes ayant survécu au cancer proposent d'acheter une perruque avant le début de la chimiothérapie. En effet, le coiffeur pourra mieux assortir la couleur de la perruque à celle de vos cheveux et reproduire votre mise en plis. Les perruques peuvent être coûteuses, mais certaines organisations comme la Société canadienne du cancer fournissent des perruques gratuitement. Outre les perruques, certaines personnes aiment se couvrir la tête d'un chapeau, d'un foulard ou d'un turban chic.

TROUBLES DE LA PAROLE
Des troubles de la parole (difficulté à parler, bégaiement ou troubles d'élocution), accompagnés parfois d'un engourdissement ou de picotements dans la langue ou la bouche, ont été observés pendant ou immédiatement après le traitement par CAMPTOSAR. Dans la plupart des cas, ces symptômes se sont atténués dans les minutes ou les heures qui ont suivi la fin du traitement. Si vous éprouvez de la difficulté à parler, un changement de voix ou encore un engourdissement ou des picotements dans la langue ou la bouche pendant ou après votre traitement par CAMPTOSAR, avertissez immédiatement votre professionnel de la santé.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière	
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas
Fréquent		
Diarrhée associée à des nausées et/ou à des vomissements[1]		✓
Diarrhée qui dure plus de 24 heures[1]		✓
Diarrhée associée à de la fièvre[1]		✓
Vomissements pendant plus de 12 heures[2]		✓
Déshydratation se manifestant par des vertiges, des étourdissements ou des évanouissements, par une sécheresse, une rougeur ou une pâleur de la peau du visage, par de l'irritabilité ou de la confusion[3]		✓
Fièvre, frissons ou sueurs, maux de gorge ou toux, rougeur ou enflure autour d'une coupure, d'une plaie ou du point d'introduction d'un cathéter, sensation de brûlure pendant la miction (lorsque vous urinez)[4]		✓
Peu fréquent		
Selles noires ou sanguinolentes[5]		✓
Ecchymoses (bleus), petites hémorragies dans la peau, saignements persistants en cas de coupure ou présence de sang dans les selles		✓
Douleurs thoraciques accompagnées d'essoufflement et d'une sensation de pesanteur/lourdeur[6]		✓
Perte soudaine de vision, difficulté à parler, paralysie soudaine ou perte de sensibilité d'un seul côté du corps[7]		✓
Enflure dans une jambe, un bras ou le cou[8]	✓	
Rare		
Aggravation graduelle des difficultés respiratoires	✓	
Très rare		
Réaction allergique (éruption cutanée/ enflure/difficulté à respirer)	✓	

[1] *Voir la section* **DIARRHÉE** *ci-dessus.*
[2] *Voir la section* **NAUSÉES ET VOMISSEMENTS** *ci-dessus.*
[3] *Pour connaître les signes de déshydratation, voir la section ci-dessus intitulée* ***Vous devez communiquer immédiatement avec le médecin, le pharmacien ou l'infirmière du service d'oncologie si vous ressentez l'un ou l'autre des symptômes ci-après à n'importe quel moment après avoir reçu le traitement par CAMPTOSAR***.
[4] *Voir la section* **INFECTION** *ci-dessus.*
[5] *Voir la section ci-dessus intitulée* ***Vous devez communiquer immédiatement avec le médecin, le pharmacien ou l'infirmière du service d'oncologie si vous ressentez l'un ou l'autre des symptômes ci-après à n'importe quel moment après avoir reçu le traitement par CAMPTOSAR***.
[6] *Pour connaître les symptômes d'une crise cardiaque, voir la section ci-dessus* **CRISE CARDIAQUE, ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL OU FORMATION D'UN CAILLOT DE SANG**.
[7] *Pour connaître les symptômes d'un accident vasculaire cérébral, voir la section ci-dessus* **CRISE CARDIAQUE, ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL OU FORMATION D'UN CAILLOT DE SANG**.
[8] *Pour connaître les symptômes de la formation d'un caillot de sang (thromboembolie), voir la section ci-dessus* **CRISE CARDIAQUE, ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL OU FORMATION D'UN CAILLOT DE SANG**.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de CAMPTOSAR, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez CAMPTOSAR à la température ambiante (de 15 à 30 ºC) à l'abri de la lumière. Il est recommandé de conserver la fiole dans la boîte jusqu'au moment de l'utilisation.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'intermédiaire du programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Canada Vigilance.

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé associé à l'emploi de produits de santé au programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- par Internet : www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- par téléphone sans frais : 1-866-234-2345
- en faisant parvenir un formulaire de déclaration de Canada Vigilance :
  - par télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
  - par la poste : Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice de l'adresse : 0701C
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les directives sur la façon de déclarer les effets indésirables se trouvent sur le site MedEffect Canada, à l'adresse www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets indésirables, veuillez consulter votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse http://www.Pfizer.ca.

Pfizer Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 19 septembre 2012